Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Universität Marburg / Lahn
Direktoren: Prof.Dr.Dr.E.H.Graul, Prof.Dr.F.Heß

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE ZUORDNUNG VON ELEKTRONENANREGUNGSSPEKTREN IM ULTRAVIOLETTEN SPEKTRALBEREICH ZUR BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT BEI SPASMOLYTICA.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

GERHARD PINDUR

aus

Alsfeld

Marburg 1978

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Universität Marburg / Lahn
Direktoren: Prof.Dr.Dr.E.H.Graul, Prof.Dr.F.Heß

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE ZUORDNUNG VON ELEKTRONENANREGUNGSSPEKTREN IM ULTRAVIOLETTEN SPEKTRALBEREICH ZUR BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT BEI SPASMOLYTICA.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

GERHARD PINDUR

aus
Alsfeld

Marburg 1978

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg/Lahn am 27.10.1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Doz. Dr. F.A. Popp
Correferent: Prof. Dr. O.-E. Schultz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Diese Arbeit ist

meinen Eltern

aus Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0034

Die vorliegende Arbeit entstand im
Medizinischen Zentrum für Radiologie
der Universität Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Leitung von

Herrn Doz. Dr.rer.nat. F.A. Popp.

Für seine stets grosszügige Unterstützung
und seinen hilfreichen Rat möchte ich
ihm an dieser Stelle herzlich danken.

Ebenso gebührt mein Dank

Herrn Prof. Dr.rer.nat.O.-E. Schultz,

der durch die freundliche Bereitstellung
der untersuchten Substanzen und durch
seinen lehrreichen Beistand wesentlich
zum Zustandekommen dieser Arbeit beige-
tragen hat.

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung 1

2. Elektronenanregungsspektren und biologische Aktivität 2

2.1 UV-Spektroskopie 2

2.2 Beziehungen zwischen UV-spektroskopischen Daten und biologischer Aktivität 7

2.3 Spasmolytica 19

2.3.1 Allgemeines 19

2.3.2 Benzhydroläther 22

3 UV-spektroskopische Messungen 27

3.1 Allgemeines 27

3.2 Messungen 29

4. Arbeitshypothese 33

4.1 Interzelluläre Kommunikation 33

4.2 Photonische Synapsen 36

4.3 Mechanismus der Spasmolyse im Rahmen des Biophotonenkonzepts 37

5. Pharmakologische Untersuchungen 39

5.1 Durchführung 39

5.2 Ergebnisse 39

5.3 Diskussion 40

6. Schlussfolgerungen aus Betrachtungen über die Molekülorbital-Energien 42

7. Zusammenfassung 45

8. Experimenteller Teil 47

9. Anhang 48

9.1 UV-spektroskopische Messdaten 48

9.2 Konzentrations-Wirkungs-Kurven 50

10. Literaturverzeichnis 51

1. Einleitung

Es wurden 25, von SCHULTZ und KRAUSE (29) synthetisierte, als Spasmolytica zu bezeichnende Benzhydroläther UV-spektroskopisch untersucht. Ziel der Untersuchung sollte sein, Gemeinsamkeiten im Absorptionsverhalten im ultravioletten Bereich zu finden und hiermit eine Beziehung zur spezifischen biologischen Aktivität, im vorliegenden Fall zur spasmolytischen Wirksamkeit aufzustellen.

Eine derartige zu erwartende Korrelation sollte mit der von POPP (43), ausgehend von Untersuchungen über Karzinogenese aufgestellten Theorie der inter zellulären Kommunikation durch Ultraviolett-Biosignale in Zusammenhang gebracht werden.

Unter diesem Gesichtspunkt ging es auch bei der vorliegenden Studie um die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, anhand von leicht zugänglichen strukturellen Parametern, wie UV-spektroskopische Messdaten, Voraussagen über die pharmakologische Aktivität von Verbindungen machen zu können. In diesem Sinne bezieht sich die Thematik auf die Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Zunächst sollen einführend einige grundlegende Bemerkungen zur Theorie der UV-Spektroskopie gemacht werden. Im Anschluss daran folgt die Darstellung einer Auswahl von Literaturbefunden, die in irgendeiner Weise das Verhältnis von Absorptionsverhalten im ultravioletten Spektralbereich und biologischer Aktivität zum Gegenstand haben. Im weiteren geht es um die Behandlung der Spasmolytica unter spezieller Betrachtung der hier ausgewählten Substanzen im Hinblick auf die gegebene Fragestellung.

2 Elektronenanregungsspektren und biologische Aktivität

2.1 UV-Spektroskopie (50)

Atome und Moleküle können Energie ($h\nu$) in Form von Lichtquanten (Photonen) aufnehmen. Dabei geht ein Elektronenzustand in einen energetisch höheren Elektronenzustand über. Die Energiedifferenz ($\triangle E$) entspricht der Energie des Lichtquants und liegt in der Grössenordnung von eV. Die Elektronenzustände besitzen eine Feinaufspaltung in Schwingungszustände der Grössenordnung 10^{-1}eV, die ihrerseits wiederum in Rotationsniveaus mit Differenzen von etwa 10^{-3}eV aufgeteilt sind. Bei UV-Messungen von Lösungen beobachtet man im allgemeinen keine Schwingungs- und Rotationszustände.

Die Lage der Absorptionsbande, ausgedrückt als Wellenlänge in nm oder cm^{-1}, macht eine Aussage über die Grösse der in Form eines Lichtquants aufgenommenen Energie bzw. der Energiedifferenz ($\triangle E$), die den Abstand von zwei in Frage kommenden Elektronenzuständen bezeichnet. Der Zusammenhang zwischen Energie und Wellenlänge ergibt sich aus dem Planckschen Strahlungsgesetz:

$$E = h \cdot \nu = h \frac{c}{\lambda}$$

Hierbei ist $h = 6{,}6252 \cdot 10^{34}$ [Js] das Plancksche Wirkungsquantum, c ist die Lichtgeschwindigkeit im Vakuum ($2{,}998 \cdot 10^{8}$ ms^{-1}) und λ die Wellenlänge [nm].

Das Absorptionsspektrum wird weiterhin durch die absorbierte Lichtintensität, d.h. die optische Dichte oder Extinktion (E) charakterisiert, die sich aus dem Lambert-Beerschen Gesetz ergibt:

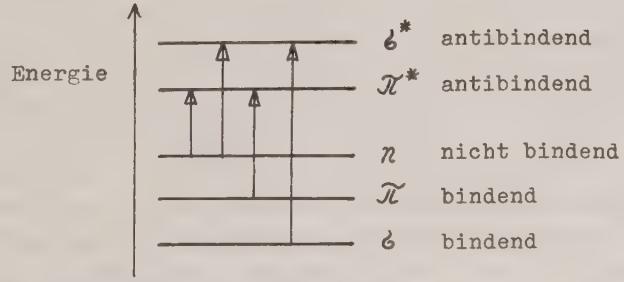
$$E = \log \frac{I}{I_0} = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

E ist die Extinktion, I/I_0 ist die Transmission, ε ist der molare Extinktionskoeffizient, c ist die molare Konzentration der Lösung der zu vermessenden Substanz, l ist die Schichtdicke der im Strahlengang befindlichen Lösung, die durch die Ausmasse der Küvette bestimmt ist. Der molare Extinktions-

koeffizient ε $\left[M^{-1}cm^{-1}\right]$ ist eine wellenlängenabhängige Materialkonstante der zu vermessenden Substanz.

Bei der Absorption, d.h. bei der Energieaufnahme bzw. Aufnahme eines Lichtquants, geht der Elektronengrundzustand eines Moleküls in einen angeregten Zustand über.
Als G r u n d z u s t ä n d e kommen bindende σ-Orbitale bei den Einfachbindungen in Frage, bindende π-Orbitale bei Mehrfachbindungen, die sich aus p-Bahnen zusammensetzen. Bindende n-Orbitale konstituieren sich aus einsamen Elektronenpaaren von Heteroatomen wie Sauerstoff oder Stickstoff. Bei den a n g e r e g t e n Z u s t ä n d e n sind die antibindenden σ^*- und π^*-Orbitale zu nennen. $\pi \rightarrow \sigma^*$ und $n \rightarrow \sigma^*$ -Übergänge sind relativ kurzwellig ($\lambda < 200$ nm) und erscheinen nur im Vakuum-UV. Letztere treten bei Wasser-, Alkohol- oder Amin-Molekülen auf. Die $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergänge treten bei allen ungesättigten Verbindungen im Bereich zwischen 200 und 800 nm als intensive Bande auf, die umso langwelliger sind, je grösser das konjugierte System ist. Die $n \rightarrow \pi^*$-Übergänge sind ebenfalls relativ langwellig in einem Bereich von $\lambda > 280$ nm mit schwachen Banden z.B. bei Ketonen, Nitro-Verbindungen oder N-Heterozyclen. $\sigma \rightarrow \pi^*$-Übergänge wiederum sind relativ kurzwellig und erscheinen im Vakuum-UV-Bereich. Folgendes vereinfachtes Molekülorbital-Diagramm (Abb.1) zeigt die einzelnen Übergangstypen:

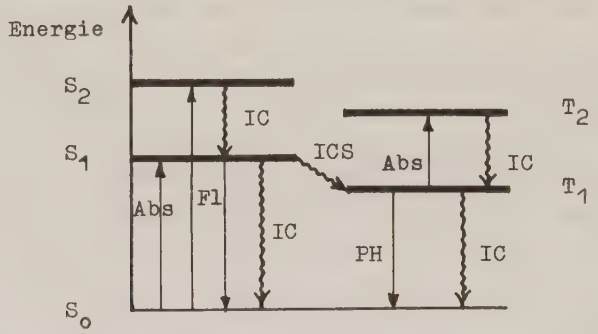
Abb.1



In den Grundzuständen, d.h. in den bindenden Molekülorbitalen (MO) besitzen die Elektronen im allgemeinen einen antiparallelen Spin, d.h. sie liegen in Singulett-Zuständen vor. In den angeregten Zuständen bzw. in den antibindenden Orbitalen können Elektronen sowohl antiparallelen wie auch

parallelen Spin haben. Letztere sind als T r i p l e t t - Zustände charakterisiert. Anhand des Jablonski-Diagramms (Abb.2) lassen dich die einzelnen Übergänge veranschaulichen:

Abb.2



S i n g u l e t t - Zustände sind in dem oben angegebenen vereinfachten Energietermschema nach steigendem Energieinhalt mit S_o, S_1 oder S_2 bezeichnet. Jeweils zugehörige Triplett-Zustände T_1 oder T_2 haben durchweg ein niedrigeres Niveau als die Singuletts. Ein übliches UV-Spektrum ist ein Singulett-A b s o r p t i o n s - Spektrum, in dem S_o durch Absorption (Abs) in höhere Singulett-Zustände übergeht. Ein Emissionsspektrum ist im Falle der F l u o r e s z e n z (Fl) durch strahlenden Übergang von einem höheren Singulett-Niveau zu S_o charakterisiert, im Falle der P h o s p h o r e s z e n z (Ph liegt ein strahlender Übergang von einem Triplett-Niveau in den Singulett-Grundzustand (S_o) vor. Fluoreszenz-Spektren verhalten sich zu Absorptions-Spektren spiegelbildlich und sind nach längeren Wellenlängen verschoben. Phosphoreszenzspektren erscheinen entsprechend dem niedrigerem Triplett-Niveau in noch weiter längerwelligem Bereich. Strahlungslose Übergänge zu niedrigerem Niveau werden, wenn sie zwischen Zuständen mit gleichem Elektronenspin erfolgen, I n t e r n a l C o n v e r s i o n (IC), mit unterschiedlichem Spin (z.B. S→T-Übergänge) I n t e r s y s t e m C r o s s i n g (ICS) genannt.

Die einzelnen Elektronenübergänge haben entsprechend der Grösse des elektrischen Übergangsmomentes unterschiedliche Übergangswahrscheinlichkeiten, für welche die Grösse des molaren Extinktionskoeffizienten ein Mass ist.

U.a. machen die A u s w a h l r e g e l n eine Aussage über erlaubte und verbotene Übergänge, die die Übergangswahrscheinlichkeit bestimmen. So besagt das Interkombinationsverbot, dass Übergänge mit Spinumkehr, d.h. Übergänge zwischen Singulett- und Triplett-Niveaus unwahrscheinlich sind. Spinerlaubte $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergänge haben hohe Extinktionskoeffizienten zwischen 1000 und 100 000, spinverbotene Übergänge (S→T-Übergänge) zeigen niedrige ε-Werte bei 10^{-3}. Durch das Überlappungs- oder Raumverbot ist die Wahrscheinlichkeit von Übergängen zwischen Molekülorbitalen eingeschränkt, wenn sie unterschiedliche räumliche Orientierung bzw. fehlende Überlappung aufweisen, wie wir dies bei $n \rightarrow \pi^*$-Übergängen antreffen. Die zugehörigen Extinktionskoeffizienten sind entsprechend klein (ε = 100 $M^{-1}cm^{-1}$). Bei symmetrischen Molekülen gibt es schließlich Symmetrieverbote, die durch Molekülschwingungen teilweise aufgehoben werden können. Ein Beispiel ist die schwache Benzolbande bei 260 nm (ε>100).

C h r o m o p h o r e sind die Systeme innerhalb des Moleküls, deren Elektronen Energie absorbieren. σ-Elektronen von C-C- oder C-H-Bindungen absorbieren in $\sigma \rightarrow \sigma^*$-Übergängen bei niedrigen Wellenlängen (etwa 150 nm). Äther-Sauerstoff oder Amin-Stickstoff-Atome haben $n \rightarrow \sigma^*$-Übergänge bei 185 bis 195 nm. Die $n \rightarrow \sigma^*$-Übergänge von Disulfiden liegen zwischen 250 und 300 nm. $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergänge von isolierten Doppelbindungen erscheinen bei 190 nm. π-Elektronensysteme haben je nach Grösse unterschiedliche Lagen der Banden. Das kleine System der Peptidbindung absorbiert bei 190 nm, die grösseren Systeme der Nucleinsäure-Basen absorbieren mit einem Maximum bei 260 nm, die grossen π-Elektronensysteme der Porphyrine absorbieren oberhalb von 400 nm.

Die Lage der Absorptionsbande ist nicht nur von im Molekül begründeten, elektronischen Eigenschaften abhängig, sie variiert auch durch Wechselwirkung des Moleküls mit dem L ö s u n g s m i t t e l . Das Frank-Condon-Prinzip macht eine Aussage über derartige Lösungsmitteleffekte: durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel-Molekül erniedrigt sich die Energie des angeregten Zustands mehr als die des Grundzustands, demnach verursachen polarere Lösungsmittel eine stärkere

Rotverschiebung als unpolare bei $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergängen. Bei $n \rightarrow \pi^*$-Übergängen am Carbonyl-Sauerstoff beispielsweise liegt ein gegensätzlicher Effekt vor, da die Wasserstoffbrückenbildung mit angeregtem Carbonyl-Sauerstoff weniger stark ist als im Grundzustand.

Fällt polarisiertes Licht durch die Lösung einer optisch aktiven Substanz, so wird seine Schwingungsebene um die Ausbreitungsrichtung gedreht. Dieses Phänomen nennt man o p t i s c h e R o t a t i o n s d i s p e r s i o n (ORD). Der Drehwinkel α ist eine Funktion von Wellenlänge, Schichtdicke und Differenz der Brechungsindizes von links- und rechts-drehender Substanz.

Wird polarisiertes Licht von rechts- und linksdrehender Komponente unterschiedlich absorbiert, so liegt C i r c u l a r d i c h r o i s m u s (CD) vor. Seine Messgrösse ist die Elliptizität Θ, die eine Funktion der Differenz aus den molaren Extinktionskoeffizienten von rechts- und links-drehender Komponente ist.

In beiden Fällen liegt eine Wellenlängenabhängigkeit vor. Die Wellenlängenabhängigkeit von α bei der ORD gleicht der der Brechungsindizes, diejenige von Θ beim CD gleicht der der molaren Extinktionskoeffizienten. Diese Verfahren dienen der Konformationsuntersuchung z.B. an Polypeptiden oder Polynukleotiden. So unterscheiden sich die Spektren ein und desselben Peptids in verschiedenen Konformationen grundlegend, da das als Chromophor fungierende π-Elektronensystem der Peptid-Gruppen je nach Konformation realtiv zueinander unterschiedlich angeordnet ist. Anhand von CD-Spektren lassen sich so bei gemischten Konformationen durch lineare Überlagerung der Spektren die Anteile von einzelnen Konformationen errechnen. Auf diesem Wege lässt sich auch bei zusätzlicher Zeitabhängigkeit die Kinetik von Konformationsänderungen bestimmen.

2.2 Beziehungen zwischen UV-spektroskopischen Daten und biologischer Aktivität.

Eine Literaturstudie in der angegebenen Richtung soll einem eingehenderen Verständnis der vorliegenden Thematik dienen. Zunächst sollen einige Befunde genannt werden, die das Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhangs zwischen UV-spektroskopischen Messdaten und der biologischen Aktivität nahelegen.

V i t a m i n D_3 und eine Reihe seiner Analogen haben im UV-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 265 nm sowie ein Minimum bei 228 nm, sofern es sich um 5,6 cis-Konformere handelt. 5,6 trans-Konformere und ihre Seitenketten-Analoge haben ein Absorptionsmaximum bei 273 nm sowie ein Minimum bei 232 nm. Es handelt sich hier um die Charakteristica der 5,6 cis- und 5,6 trans-Trien-Chromophore. Veränderungen der Seitenkette, die selbst nicht im UV-Bereich absorbiert, verursachen starke Änderungen der biologischen Aktivität (intestinaler Ca(II)-Transport, Knochen-Ca(II)-Mobilisation). Diese Studie von HOLICK et al. (25) ergab, dass beispielsweise 22-27-hexanor-20-OH-Vitamin-D_3 und sein entsprechendes 5,6 trans-Isomeres im Gegensatz zu 25-OH-Vitamin-D_3 biologisch inaktiv sind, ohne dass im Vergleich zu den biologisch aktiven Analogen ein verändertes Absorptionsverhalten auftritt. Es muss jedoch beachtet werden, dass bei den vorliegenden Untersuchungen Übergänge im niederwelligen Bereich unterhalb von 200 nm nicht berücksichtigt wurden.

FRANCHETTI et al. (16) untersuchten die Reaktivator-Eigenschaften von N - M e t h y l , N - h e t e r o - c y c l i s c h e n A c r a l d o x i m - j o d i d e n auf durch Phosphororganyle gehemmte Acetylcholinesterase. Die einzelnen Derivate zeigten jeweils verschiedene Absorptionsmaxima zwischen 285 und 380 nm ohne dass ein direkter Zusammenhang zwischen Reaktivator-Potenz und UV-spektroskopischen Messdaten zu ersehen war.

SZMUSZKOVICZ und GREIG (54) untersuchten die Wirkung von H y d r a z i d e n als M o n o a m i n o x y -

d a s e h e m m e r . Es wurden etwa 50 Derivate der aromatischen und nicht-aromatischen Reihe geprüft. Die UV-Absorption lag zwischen Endabsorption bzw. 218 und 289 nm bei allen Verbindungen jeweils unterschiedlich. Ebenso unterschiedlich war die Monoamino xydase-Hemmfähigkeit. Ein direkter Zusammenhang konnte nicht gesehen werden.

Die Antitumoraktivität von D a u n o r u b i c i n gegen Mäuse-P-388-Tumor , sowie die seiner Peptid-Derivate ist direkt proportional zur Hemmung von RNA-Polymerase und umgekehrt proportional zur Dissoziationsrate des DNA-Komplexes (58). Die Daten der UV-Absorptions- und Circulardichroismus-Messungen für die 4 untersuchten Produkte sind konstant, die biologische Aktivität variiert jedoch zwischen maximaler und fehlender Antitumoraktivität.

Im folgenden seien nun Beispiel aufgeführt, die eine Beziehung zwischen spektralen Eigenschaften und biologischer Aktivität bei einer Reihe von Verbindungen vermuten lassen.

Anhand einer vergleichenden Studie der UV-Spektren von 19 B e n z o d i a z e p i n - Verbindungen konnten LEVILLAIN et al. (31) den Einfluss verschiedener Substituenten auf die Absorption dieser Verbindungen analysieren. Dieser Einfluss wird mit Elektronendonator- oder -akzeptor-Eigenschaften dieser Gruppen in Verbindung gebracht. Darüber hinaus machen sich Deformations-Vorgänge bemerkbar, die eine Konfigurationsänderung des Moleküls nach sich ziehen. Da derartige Parameter auch auf die pharmakologische Aktivität Einfluss haben, wird die Möglichkeit gesehen, anhand von optischen Daten pharmakologische Aussagen machen zu können.

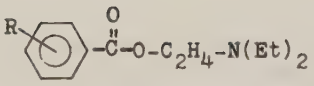
SUNG (54) fand, anlehnend an Befunde von MASON (35), dass k a n z e r o g e n e K o h l e n w a s s e r s t o f f e gemeinsame UV-Absorptionsbanden in einem definierten Energiebereich aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam POPP (43) und konnte derartige Befunde in ein

Biophotonen-Konzept integrieren, dessen ausführlichere Darstellung weiter unten folgt.

GILBERT et al. (18) untersuchte mit Hilfe der Hammet' schen Gleichung Substitutionseffekte am aromatischen Ring von A r y l a m i d i n o - D e r i v a t e n von H a r n s t o f f und fand deutliche Einflüsse auf deren Antimalaria-Aktivität. Als einziges Produkt fiel 3-Chlor, 4-Nitro-Phenylamidino-Harnstoff aus der Reihe, was auf die intramolekulare sterische Hinderung der benachbarten Substituenten zurückgeführt wurde: die 4-Nitro-Gruppe wird aus der Ebene des aromatischen Rings durch den Einfluss des benachbarten 3-Chlor-Substituenten gedreht, wodurch die mesomere Wechselwirkung zwischen der Nitro-Gruppe und dem Kern-π-Elektronen-System gestört wird. Dieser Effekt macht sich auch im UV-Absorptionsspektrum bemerkbar in Form einer Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen und Erniedrigung der Intensität. Es ist bekannt, dass sterische Effekte bei Ringsubstituenten mit π-Elektronen oder einsamen Elektronenpaaren zu Änderungen durch mesomere Wechselwirkung mit dem Ring-π-Elektronen-System in der Absorptionsintensität der UV-Bande führen, die gewöhnlich in der Region zwischen 260 und 280 nm gesehen werden (6).

Anhand von Untersuchungen der UV-Spektren von U r a c i l und seiner 5-halogenierten Derivate unter dem Gesichtspunkt der E lektronen-anziehenden Eigenschaften der Substituenten konnte LOHMANN (32) zeigen, dass die Lage der zwei Absorptionsbanden von Uracil sich umgekehrt proportional zur Elektronegativität der Substituenten bathochrom verschiebt. Auch die Absorptionskoeffizienten sind eine lineare Funktion der Elektronenaffinität der Substituenten.

In einer Studie über Lokalanästhetica vom B e n z o e s ä u r e e s t e r - Typ erhebt BÜCHI (14) den Befund, dass die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff mit der lokalanästhetischen Aktivität korreliert.



Benzoesäureester

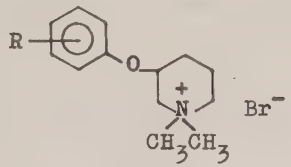
Elektronische Effekte der Ringsubstituenten beeinflussen die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff bzw. die Bindungsstärke der C=O-Bindung. Substituenten mit Elektronendonator-Eigenschaften erhöhen nun die Elektronendichte am Carbonyl-Sauerstoffatom und steigern somit die lokalanästhetische Wirkung. Derartige Effekte, die die Bindungsstärke der C=O-Bindung beeinflussen, verändern auch die IR-Frequenz (IR = Infrarot) der C=O-Bande: Mit Zunahme der Ladung an der Carbonylgruppe nimmt die Wellenzahl ν ab. Ihr mittlerer Wert liegt bei 1730 cm^{-1}.

BÜCHI klassifizierte auch die Substituenteneinflüsse verschieden substituierter Benzoesäureester auf das UV-Absorptionsverhalten: Die unsubstituierten Diäthylamino-äthylester absorbieren bei 201 (2. Hauptbande), 230 (1. Hauptbande) und 274 nm (1. Nebenbande) mit jeweils abfallender Intensität. Im Falle der p-Substitution durch Butyl-, Butoxy-, Amino- und Butylaminogruppen liegt eine Rotverschiebung der 1. und 2. Hauptbande vor. Die 1. Nebenbande verschwindet in der 1. Hauptbande. Bei o-Substitution wurden ebenfalls alle drei Banden nach längeren Wellenlängen verschoben. Die m-substituierten Produkte zeigten ähnliche Spektren. Beim Beispiel der p-Substitution wurden die unterschiedlichen Werte der Wellenlängenverschiebung ($\Delta\lambda$) durch das unterschiedliche Ausmass der polaren Resonanzform interpretiert, $\Delta\lambda$ wurde als Wert für die Elektronendonator-Eigenschaften der Substituenten angesehen. Es soll bei den p-Verbindungen somit eine Beziehung zwischen den $\Delta\lambda$ -Werten und der σ -Konstanten nach Hammet bestehen. Sterische Phänomene jedoch (Aplanarität der Carbonylgruppe mit den o-Substituenten) müssen zusätzlich zu Resonanzbetrachtungen die Unterschiede der Spektren von o- und p-substituierten Produkten erklären.

KARREMAN et al. (27) behaupteten, dass die pharmakologische Aktivität von LSD und ähnlichen Verbindungen auf ihrer Fähigkeit, als Charge-Transfer- oder Elektronen-Transfer-Donatoren an den aktiven Zentren zu fungieren, beruhe. Aufgrund

ähnlicher Überlegungen bestimmten DOMELSMITH et al. (10) durch photoelektronenspektroskopische Messungen experimentell das I o n i s a t i o n s p o t e n t i a l von LSD und verwandten Verbindungen in der Gasphase. Der Vergleich der Ionisationspotentiale von LSD, Phenetylaminen und Tryptamin mit den biologischen Aktivitäten dieser Verbindungen im Verhaltenstest mit Ratten und Menschen zeigte eine sinkende Aktivität bei gleichzeitig linear steigendem Ionisationspotential.

Bei der Untersuchung von zyclischen Analogen von A r y l c h o l i n ä t h e r n unter spezieller Betrachtung des O-C-C-N(+)-Systems und seiner Konformation, konnte CLARK (9) zeigen, dass transoide (staggered) Konformere durch Wechselwirkung mit dem Nikotin-Rezeptor ganglienstimulierend wirken, währenddem cisoide (gauche) Konformere den Nikotin-Rezeptor blockieren, ohne eine ganglienstimulierende Wirkung zu entfalten.



Arylcholinäther

Ausser anhand von NMR-spektroskopischen (Kernresonanz) Daten wurden die Torsionswinkel im Ar-O-C-System nach einem speziellen Verfahren aufgrund von Extinktionsänderungen der UV-Absorption bei 273 nm approximiert. Dabei wurden die Extinktionsänderungen bei der stufenweisen Methylierung von Anisol zugrunde gelegt. Auf diesem Wege sollte es möglich sein, mit Hilfe von UV-Absorptionsdaten über Konformationsaussagen auf ganglienstimulierende oder -blockierende Wirkungsmechanismen hinzuweisen.

Durch Behandlung von N e o c a r z i n o s t a t i n , einem Antibioticum von Proteincharakter, mit Bernsteinsäureanhydrid entstehen zwei verschiedene bis-succinylierte Pro-

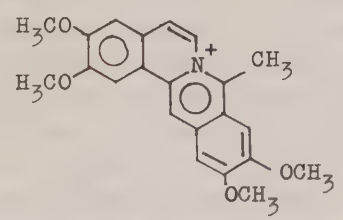
dukte, die SUC I und SUC II bezeichnet wurden (34) und von denen allein SUC II biologisch aktiv ist. Die Produkte zeigten unterschiedliche optische Eigenschaften im UV-Absorptionsverhalten sowie bei CD-Untersuchungen, was auf Konformationsunterschiede zurückgeführt wurde: das biologsich inaktive SUC I stellt eine entknäuelte Form von SUC II dar. SUC I hat bei 250 nm eine niedrigere Extinktion als SUC II. In diesem Zusammenhang wird erwähnt, dass Tryptophan-46, welches an der biologischen Aktivität beteiligt ist, durch die Tertiätstruktur mehr oder weniger überdeckt wird.

COATS (8) untersuchte eine Reihe von Thiosemicarbazon-Cu(II)-Chelaten auf ihre cytotoxischen Eigenschaften gegen Ascites- und Ratten-Leber-Zellen. Sieben verschiedene Ringsubstitutionsprodukte zeigten weitgehend gleiche optische und biologische Eigenschaften. Aus der Reihe fiel ein Ringsubstitutionsprodukt, das sowohl ein stark unterschiedliches UV-Absorptionsverhalten (Rot-Verschiebung) als auch ein quantitativ stark abweichendes biologisches Verhalten (Verringerung) aufwies.

HISSUNG et al. (24)setzten DNA und Quinacrin ionisierender Strahlung aus. Dabei konnte durch UV-Absorptions- und Fluoreszenz-spektroskopische Messungen gezeigt werden, dass der Strahleneinfluss, sofern sich beide Komponenten nebeneinander befinden, ein geringerer ist als für die einzelnen Komponenten alleine. Es wurde in den Bereichen maximaler Absorption für DNA und Quinacrin, d.h. bei 260 und 430 nm gemessen. γ-bestrahlte Lösungen von DNA und Quinacrin jeweils alleine zeigten im Absorptionsspektrum einen signifikanten Intensitätsverlust im Gegensatz zu einer Lösung aus DNA und Quinacrin zusammen, bei der ein nur geringer Intensitätsverlust auftrat. Eine Bestrahlung von DNA-Quinacrin-Komplex in wässriger Natriumchlorid-Lösung von geringer Ionenstärke bewirkt mit wachsenden Strahlendosen einen Anstieg der Fluoreszenzintensität, der mit einer Freisetzung von Quinacrin aus dem DNA-Komplex erklärt wird, indem DNA durch Strahleneinwirkung alteriert. PACHMANN (41) und WEISBLUM (57) nehmen an, dass Cytosin-Guanin-Reste zerstört werden, die für die Fluoreszenz-Dämpfung bei der Bindung von Quinacrin an DNA verantwortlich sein sollen.

MOCHIZUKY (36) untersuchte die Wechselwirkung von 2-Hydroxyamino-1,4-naphthochinon (HANQ) mit Nucleinsäuren. Spektroskopische Untersuchungen zufolge wurde gefunden, dass HANQ mit DNA reagiert, ohne dass die Anwesenheit von Magnesiumionen eine Rolle spielt, wie dies bei anderen Naphthochinonen der Fall ist. Aus differenzspektroskopischen Daten wurde gefolgert, dass die Purinbasen die Bindungsstellen in der DNA sind. Die Aminochinon-Struktur stellt die funktionelle Gruppe einer Reihe von antitumorös wirkenden Antibiotica dar, wie z.B. Actinomycin, Mitomycin, Porfiromycin und Streptomigrin. Die Wechselwirkung von HANQ mit DNA zeigt sich in einem hyperchromen Effekt von HANQ auf DNA im sichtbaren Bereich. Das Spektrum von HANQ, dessen Absorptionsmaximum bei 560 nm liegt, wird durch Purin-nucleosid-5-monophosphate deutlich verschoben, entsprechende Pyrimidin-Abkömmlinge verursachen keine Änderungen.

Coralyne besitzt eine deutliche Antitumoraktivität gegen P 388 und L 1210-Leukämien von Mäusen (24).



Coralyne

Das planare, aromatische, kationische Ringsystem von Coralyne ist potentiell zur Interkalation mit DNA befähigt. Das Absorptionsspektrum von Coralyne wird durch DNA verändert. Durch Anwesenheit von DNA wird die lichtinduzierte Photohydratisierung von Coralyne verhindert. Spektrale Untersuchungen des Coralyne-DNA-Komplexes zeigten, dass kein isobestischer Punkt vorliegt. Daraus resultiert die Annahme, dass es mehr als nur eine Bindungsart von Coralyne an DNA gibt. Die Zugabe von wachsenden Mengen DNA zu einer Coralyne-Lösung bewirkt charakteristische Änderungen des UV-Spektrums in Form einer zunehmenden Rotverschiebung mit hypochromem Effekt. Bei einem Sättigungsverhältnis (Coralyne : DNA weniger als 0,03) schliesslich nimmt das Kurvenbild eine konstante Gestalt an, die sich auch bei weiterer DNA-Zugabe nicht mehr ändert.

Diese Spektren erlauben den Rückschluss, dass Coralyne bei niedrigem molaren Verhältnis gegenüber DNA einen Interkalations-Komplex bilden kann. Bei Vergrösserung des Verhältnisses soll sich ein DNA-induziertes Molekül-Aggregat bilden, bei dem die kationischen Moleküle entlang der negativ geladenen Desoxyribosephosphat-Ketten angereiht sind. Die elektronischen Absorptionsspektren unterscheiden sich jeweils für ungebundene, aggregierte oder im Interkalations-Komplex befindliche Moleküle. Man fand, dass die Bindung der aggregierten Form empfindlicher gegen Ionenstärkenvergrösserung reagiert als die Interkalations-Komplexe, so wie man es von einem Komplex, der nur durch elektrostatische Wechselwirkung stabilisiert wird, zu erwarten hat.

Bei differenzspektroskopischen Untersuchungen (37) von Interkalations-Komplexen von A c t i n o m y c i n D und seinen Derivaten mit DNA zeigte das N^2-(γ-Hydroxypropyl)-Derivat aufgrund der Verringerung der optischen Dichte im sichtbaren Bereich zwischen 400 und 450 nm sowie aufgrund einer Rot-Verschiebung, jeweils bezeichnend für die Bindung von Actinomycin D an DNA, eine wesentlich schwächere Wechselwirkung mit DNA als Actinomycin D. Ausserdem hat N^2-(γ-Hydroxypropyl)-Actinomycin D je nach DNA-Typ eine 8 bis 100 mal geringere biologische Aktivität als Actinomycin D. Derartige quantitative Aktivitätsvergleiche stimmen mit entsprechenden Veränderungen der optischen Dichte in differenzspektroskopischen Untersuchungen überein.

HASEGAWA (23) stellte Untersuchungen über das Antibioticum V i r i d e n o m y c i n an. Viridenomycin absorbiert bei 300 nm. U.a. wurden Vergleiche mit anderen bekannten Antibiotica angestellt, die im UV-Bereich bei etwa 300 bis 330 nm absorbieren. Zu solchen gehören Denamycin, Acitamycin, Peresimycin, Ikarogamycin, Thaimycin B und Variotin. Eine Regelmässigkeit zwischen biologischer Aktivität (antiprotozoaler Aktivität) und der Lage sowie der Intensität der Absorptionsmaxima der einzelnen Antibiotica konnte den Angaben entsprechend nicht ersehen werden.

OKANO (40) untersuchte das UV-Absorptionsverhalten von vier A n t h r a m i n - D e r i v a t e n , von denen nur das 2-Anthramin carzinogene Eigenschaften hat, getrennt in Lösung sowie in einer Mischung mit Kalbsthymus-DNA. Absorptionsintensitätsmessungen bei 260 nm wiesen nach, dass das 2-Anthramin die stärkste hypochrome Änderung verursachte. Von allen untersuchten Isomeren lag das Absorptionsmaximum von 2-Anthramin (259 nm) dem Absorptionsmaximum der DNA (260 nm) am nächsten, sein molarer Extinktionskoeffizient (78 500) war am höchsten. Es wurde eine Korrelation beschrieben zwischen Ausmass der spektralen Überlappung (Absorptionsmaximum-Nähe bei 260 nm, molarer Extinktionskoeffizient gross) und hypochromem Effekt auf die Absorption von DNA bei Inkubation mit Anthramin. Aufgrund dieser quantifizierbaren spektroskopischen Änderungen wurde ein direkter Zusammenhang mit der Karzinogenität von 2-Anthramin gesehen.

GARNIER et al. (17) untersuchten Luteinisierungshormon vom Rind auf Konformationseigenschaften mit Hilfe von Circulardichroismus (CD) und UV-Absorptions-Spektroskopie. Bei der Entfaltung des Moleküls durch Behandlung mit Säure zeigte das Hormon ein reversibles Differenzspektrum entsprechend einer Freilegung von verdeckten Tyrosin-Resten. Die Amplituden des Differenzspektrums korrelierten mit der biologischen Aktivität: ein Anstieg der molaren Absorption bei 287,5 nm zeigte zugleich einen Anstieg der biologischen Aktivität. Durch CD-Bestimmungen konnte die Anzahl der Tyrosin-Reste pro Molekül festgelegt werden, es wurde eine α-Helix, β-Faltblatt- sowie eine aperiodische Struktur gefunden. Bei der Entfaltung des Moleküls durch Säure-Behandlung geht der grösste Teil der α-Helix- sowie ein grosser Teil der β-Blatt-Struktur verloren. Man kann davon ausgehen, dass abhängig vom pH bis zu einem gewissen Grad das Hormon im ungefalteten Zustand biologisch inaktiv war, wobei alle Tyrosin-Reste freilagen. Dieses Konformer befindet sich in einem reversiblen Gleichgewicht mit der nativen Form, die drei verdeckte Tyrosin-Reste pro Molekül bei vollständiger biologischer Aktivität enthält. Die Absorption von Tyrosin bietet somit im vorliegenden Fall

ein wertvolles Indiz für biologische Aktivität.

ASCOLI et al. (1) fanden, dass bei milder Alkalisierung einer Lösung des luteinisierenden Hormons vom Rind eine neue Bande in der 250 nm-Region im Spektrum auftritt, ohne dass eine gleichzeitige Änderung der Sekundärstruktur des Moleküls vor sich geht. Diese Änderung des Spektrums, die reversibel ist, kann mit der Ionisierung von zwei bis drei exponierten Tyrosin-Resten im aktiven Hormon korreliert werden, die in der α-Untereinheit des Proteins in Position 21, 92 und 93 lokalisiert sind. Man vermutet, dass die Bande bei 250 nm durch Rot-Verschiebung der 235 nm-Bande des Tyrosins bei Alkalisierung infolge Ionisation zustande kommt. Aus anderen Berichten (5, 26) geht hervor, dass, entsprechend spektroskopischen Befunden einige Tyrosin-Reste verdeckt werden, wenn die Untereinheiten des Moleküls sich rekombinieren, um das aktive Hormon zu bilden. Die Ionisation der Tyrosin-Reste allein soll die beobachteten Änderungen im Spektrum verursachen. Zusätzlich kommen noch eine Summation der Tyrosylbande mit der kurzwelligen Bande der Disulfid-Bindungen, ausserdem veränderte Orientierung der Tyrosin-Reste sowie Änderungen der optischen Aktivität der Disulfid-Bindungen in Betracht. Da einige der Tyrosin-Reste für die biologische Aktivität, z.B. Tyrosin-α·92 und α93 eine wichtige Rolle spielen, die bei 233 und 235 nm absorbieren, kann man einen Zusammenhang zwischen biologischer Aktivität und Merkmalen des Absorptionsverhaltens im UV-Bereich sehen.

MABREY et al. (33) untersuchten die Konformation des G o n a d o t r o p i n - R e l e a s i n g - F a c t o r mit Hilfe von CD, optischer Rotations-Dispersion (ORD) und Fluoreszenz-Spektroskopie. Messungen (CD, ORD) in wässriger Lösung ergaben keinen Hinweis auf eine geordnete Struktur des nativen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), bei dem es sich um ein Deca-Peptid handelt, sowie seiner Analogen. Die Ähnlichkeit im Konformationsverhalten des aktiven Peptids sowie seiner inaktiven Analogen zeigte, dass die biologische Wirksamkeit nicht mit einer bevorzugten Konformation des Hormonmoleküls in Lösung und dementsprechend auch nicht mit einer Ähnlichkeit im spektralen Verhalten korreliert ist.

Fluoreszenz-Messungen bei mehreren Peptidhormonen waren nützlich bei der Bestimmung verschiedener Faltungstypen, die Förster'sche Energie-Transfer-Theorie wurde in die Berechnung der Donor-Akzeptor-Distanz einbezogen.
Das Fehlen einer Emission von Tyrosin in GnRH kann durch Energie-Transfer zwischen den Phenol- und den Indol-Resten erklärt werden. EDELHOCH et al. (12) konnten ebenfalls in dem Modell-Tripeptid Tyr-Gly-Trp, in dem die Chromophore auch nur durch eine Aminosäure getrennt sind, keine Tyrosin-Emission beobachten.
Da sich das Fluoreszenz-Emissions-Spektrum von Tyrosin mit dem Absorptions-Spektrum von Tryptophan überlappt und da weiterhin eine Überlappung zwischen Emission von Tryptophan und Absorption von ionisiertem Tyrosin besteht, nimmt man einen Energie-Transfer von Tyrosin zu Tryptophan sowie von Tryptophan zu ionisiertem Tyrosin an.

Ultraviolettes Licht mit Wellenlängen unterhalb von 296 nm kann biologisches Gewebe schädigen, indem es Proteine denaturiert, Nucleinsäuren depolymerisiert oder Enzym-Proteine verändert (PASTHAK (42)). Derartige Effekte können durch p h o t o s e n s i b i l i s i e r e n d e S t o f f e verstärkt werden, die im angeregten Zustand durch Energie-Transfer ihre Energie an Biomoleküle abgeben. Solche Übergänge sind am effektivsten, wenn das Absorptionsspektrum des Akzeptor-Moleküls sich mit dem Emissionsspektrum des Donator-Moleküls überlappt. Dabei können Singulett- bzw. Triplett-Energien aufgenommen bzw. abgegeben werden. Anreg ungsenergien können sich auch in thermische Energie (Translations-, Rotations- und Schwingungsenergien) verwandeln oder es kann Desaktivierung durch Emission von Licht erfolgen. Stoffe, die photosensibilisierende Eigenschaften haben, sind: Acridine, Porphyrine, Schwermetall-Salze, Antihistaminica wie Diphenhydramin, antiseptische Mittel wie Hexachlorophen, Sulfonamide, Phenothiazine, Cumarine u.a.

Bei der phototoxischen Reaktion nun kann durch Überführung solcher Moleküle in einen angeregten Zustand infolge von Energieaufnahme mit anschliessendem Energie-Transfer unter Wärmefreisetzung und Bildung von freien Radikalen oder

Peroxiden eine Membranschädigung von Zellorganellen erfolgen.

Bei der photoallergischen Reaktion andererseits bilden sich durch Absorption von Energie neue Verbindungen im Sinne eines Hapten-Protein-Kombinats, die Antigen -Charakter besitzen, eine Immunantwort auslösen und über eine Antigen-Antikörper-Reaktion zur Zellschädigung führen.

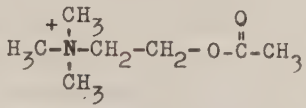
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Veränderungen in der Struktur von Molekülen mit einer Änderung der elektronischen Verhältnisse verknüpft sind, die ihrerseits ein unterschiedliches Absorptionsverhalten im UV-Spektralbereich bedingen. Sobald pharmakologische Aktivitäten durch derartige strukturelle Veränderungen beeinflusst werden, kann man von einem Zusammenhang zwischen optischen Daten und pharmakologischen Eigenschaften reden.

Besonders einleuchtend sind solche Befunde für Beispiele, bei denen eine strenge Struktur-Wirkungs-Beziehung besteht, wie im Falle von einigen Substituenteneffekten oder Konfigurationsänderungen, die jeweils ihre UV-spektroskopische Entsprechung haben. Bemerkenswert ist, dass auch zirkular polarisiertes Licht eine Rolle spielt, beispielsweise bei der Charakterisierung der Sekundär-Struktur von Eiweiss-Molekülen. Dabei können Konformationsänderungen, die häufig mit einem Aktivierungs- oder Inaktivierungs-Prozess verbunden sind, durch CD-spektroskopische Studien aufgeklärt werden.

2.3 Spasmolytica

2.3.1 Allgemeines

A c e t y l c h o l i n bewirkt als Transmitter die Erregungsübertragung an den sympathischen und parasympathischen Ganglien, am postganglionären Parasympathicus sowie an der motorischen Endplatte.



Acetylcholin

Entsprechend der unterschiedlichen Topographie nimmt man an, dass Acetylcholin an verschiedenen Rezeptoren angreift. Es existieren verschiedene Anticholinergica, die Acetylcholin spezifisch antagonisieren: Ganglienblocker an den Ganglien, Muskelrelaxantien an der motorischen Endplatte, Parasympathicolytica am postganglionären Parasympathicus. Letzteren wollen wir unser eingehendes Interesse widmen.

Je nach Rezeptor-Typ unterscheidet man bei Acetylcholin eine Nicotin- und eine Muscarin-Wirkung. Erstere tritt an den Ganglien und an der quergestreiften Muskulatur in Erscheinung, letztere wird durch Parasympathicolytica aufgehoben, indem sieals kompetitive Antagonisten Acetylcholin vom parasympathischen Rezeptor verdrängen.

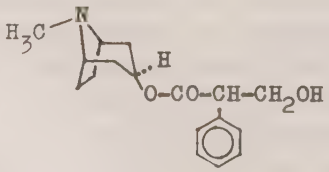
Im folgenden sei zunächst kurz die aktuelle Auffassung von der Erregungsfortleitung im Nervensystem (WHITTAKER (58)) beschrieben. Die Synapse, eine Funktionseinheit, in welcher die Erregungsübertragung bzw. Impulsfortleitung zwischen zwei Nervenzellen erfolgt, besteht aus der Endigung des Axons der vorgeschalteten Zelle mit einer präsynaptischen Membran, dem synaptischen Spalt und der sogenannten subsynaptischen Membran der nachgeschalteten Zelle. Die bauchige Axonendigung enthält zahlreiche Vesikel, welche den Überträgerstoff speichern und die beim Eintreffen eines Impulses sich an der präsynaptischen Membran öffnen und den Überträgerstoff in den synaptischen

Spalt entlassen. Der Überträgerstoff diffundiert nun in relativ kurzer Zeit (10^{-6}sec) bei entsprechend kurzer Wegstrecke in Richtung auf die postsynaptische Membran, wo er sich an spezifische Rezeptoren anlagert. Dadurch wird eine Änderung der Ionenleitfähigkeit der postsynaptischen Membran verursacht, die den Erregungszustand der nachgeschalteten Zelle entweder erhöhen (excitatorische) oder erniedrigen (inhibitorische Erregungsfortleitung) kann. Im speziellen, von uns betrachteten Fall mit Acetylcholin als Transmitter, erfolgt eine Permeabilitätserhöhung an der postsynaptischen Membran hauptsächlich für Natrium-Ionen, wodurch ein Natrium-Influx bewerkstelligt wird, der ein excitatorisches postsynaptisches Potential bewirkt. Auf diesem Wege kann also eine Erregungsfortleitung zwischen zwei Nervenzellen erfolgen. Da organische Moleküle als Transmitter fungieren, spricht man von c h e m i s c h e n S y n a p s e n .

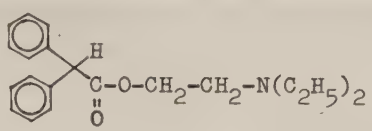
Darüber hinaus sind auch sogenannte physikalische oder e l e k t r i s c h e S y n a p s e n bekannt, in denen bei Abwesenheit eines Transmitters eine direkte Erregung der postsynaptischen Membran durch den Aktionsstrom der präsynaptischen Membran erfolgt. Beispiele für derartige Erregungsfortleitungen sind die Riesennervenzellen im Bauchraum von Anneliden und Arthropoden.

Wir haben bereits die neurotropen S p a s m o l y t i c a (Parasympathicolytica, Anticholinergica) als Acetylcholin-Antagonisten kennengelernt. Strukturell - chemisch lassen sich die Spasmolytica in verschiedene Gruppen einteilen. Im folgenden seien jeweils einige Beispiele genannt (EBEL (11)):

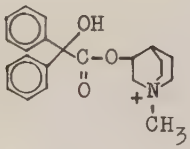
Der Hauptvertreter der Tropaakaloide ist das Atropin:



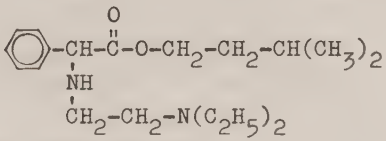
Ein Vertreter der Diarylessigsäurereihe ist das Adiphenin (Trasetin ®):



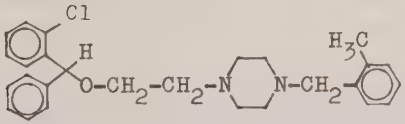
Clidinium ist ein Benzilsäurederivat (Librax ®):



Camylofin (Avacan ®) ist ein Arylessigsäurederivat:

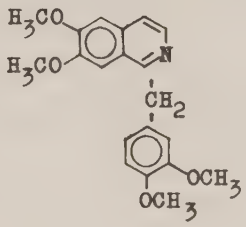


Chlorbenzoxamin (Libratar ®) ist ein Diphenylmethan- bzw. Benzhydroläther-Derivat:



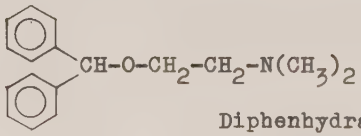
Die hier untersuchten Substanzen sind ebenfalls Diphenylmethan-bzw. Benzhydroläther-Derivate. Dieser Untergruppe soll im folgenden unsere spezielle Aufmerksamkeit gewidmet sein.

Als Vertreter der muskulotropen, d.h. unabhängig vom Vegetativum direkt auf die glatte Muskelzelle wirkenden Spasmolytica sei noch das Papaverin aufgeführt:



2.3.2 Benzhydroläther

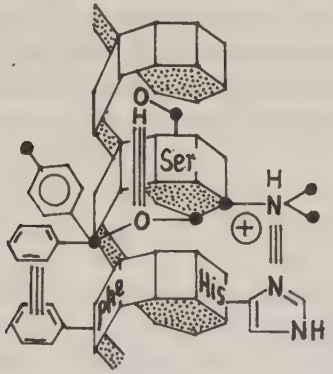
Diphenhydramin (Benadryl®, Dabylen®), hauptsächlich als Antihistaminicum im Gebrauch, ist der Hauptvertreter der Reihe der Benzhydroläther. Das Studium von Diphenhydramin und seinen Derivaten ist für diese Thematik insofern von Bedeutung, da die hieruntersuchten Verbindungen durchweg kernsubstituierte Abkömmlinge des Diphenhydramins darstellen (s. Anhang).



Diphenhydramin

REKKER (48) nimmt an, dass die anticholinergische und antihistaminische Wirkung von Diphenhydramin-Derivaten im Zusammenhang steht mit einer hohen bzw. niedrigen Elektronendichte am Äther-Sauerstoffatom. Eine Orbitalüberlappung zwischen aromatischen π-Elektronen und dem einsamen Elektronenpaar des Sauerstoffs erhöht die Elektronendichte am Sauerstoffatom. 4-Methyl-Substituenten am Ring beispielsweise können nun das Ausmass einer derartigen Orbitalüberlappung vergrössern, 2-Methyl-Substituenten aus sterischen Gründen verringern und

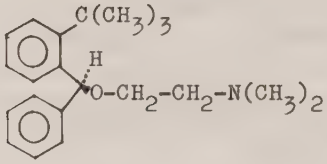
damit die Art der biologischen Aktivität beeinflussen. Ein entsprechendes Rezeptormodell, das allen Diphenhydramin-Derivaten angepasst ist, wurde auf dieser Basis von NAUTA et al. (38) aufgestellt. Es wurde angenommen, dass die beiden Phenylreste unterschiedliche Rollen bei der Bildung des Arzneimittel-Rezeptor-Komplexes spielen. Man unterstellt, dass ein Phenylrest an den Rezeptor gebunden wird, währenddem der andere Phenylrest eine Orbitalüberlappung mit den Äther-Sauerstoffelektronen macht. Es wurde ein Rezeptor vom Typ eines α-Helix-Polypeptids folgender Art vorgeschlagen:



Dabei sollen Phenylalanin, Histidin und Serin als Bindungsstelle in Frage kommen. In diesem Modell würden Phenylalanin mit dem Phenylrest, Serin mit dem Äther-Sauerstoff und Histidin mit der tertiären Ammoniumgruppe in Wechselwirkung treten. Dieser Rezeptor soll komplementär Histamin und Acetylcholin binden, entsprechend komplementär Antihistaminica und Anticholinergica, wobei die Bindungszentren je nach der einen oder anderen Wirkungsqualität eine unterschiedliche Rolle spielen. Für die cholinergische bzw. anticholinergische Aktivität müsste demnach die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Serin-Wasserstoff und dem Äther-Sauerstoffatom mit hoher Elektronendichte eine wichtige Rolle spielen.

Anhand von enantiomeren Paaren konnte nachgewiesen werden, dass antihistaminische oder anticholinergische Wirkungsqualitäten sowohl von Art und Stellung der Substi-

tution als auch von Konfigurationseigenschaften abhängig waren. Beispielsweise zeigt (-)2-t.But.-Diphenhydramin die grösste anticholinergische und die niedrigste antihistaminische Aktivität, (-)4-Methyl-Diphenhydramin zeigt die niedrigste anticholinergische Aktivität, das rechtsdrehende Produkt die grösste antihistaminische Aktivität. Bezogen auf das besagte Rezeptormodell kam man zu dem Schluss, dass je nach Konfiguration immer die substituierte Phenylgruppe im Falle des histaminischen Typs sich für die Rezeptorbindung zur Verfügung stellt, währenddem die unsubstituierte Phenylgruppe in der passenden Konfiguration sich an den cholinergischen Rezeptor anlagert. In der jeweils entgegengesetzten Konfiguration gilt das ungekehrte. Im Falle des (-)2-t.But.-Diphenhydramin ist der nicht substituierte Phenylrest an den Rezeptor gebunden.

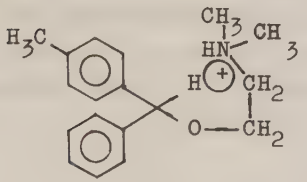


(-)2-t.But.-Diphenhydramin

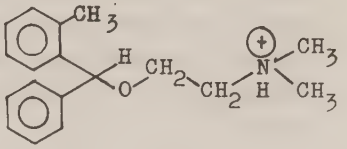
Als Folge der augenscheinlichen sterischen Hinderung durch die tertiäre Butylgruppe in o-Position, ist die zweite Phenylgruppe unfähig, eine Orbitalüberlappung mit dem Äther-Sauerstoffatom einzugehen, wodurch eine vergleichsweise hohe Elektronendichte am Sauerstoffatom und damit eine starke anticholinergische Wirkung gewährleistet ist. Eine Erhöhung der Elektronendichte am Äther-Sauerstoffatom im Falle einer vorwiegend anticholinergischen Aktivität kann ausser infolge der genannten sterischen Gründe auch durch Phenylrest-Substituenten mit +I- oder -M-Effekt hervorgerufen werden.

KLOHS et al. (28) konnten zeigen, dass die Einführung eines o-Substituenten in einen Phenylrest die anticholinergische Wirkung von Diphenhydramin um das 16 fache steigerte und die antihistaminische Wirkung um den 15. Teil verringerte.

HARMS und NAUTA (22) fanden bei der Untersuchung einer grossen Anzahl von kernmethylierten Diphenhydraminderivaten, dass die dimethylierten Substanzen ein Maximum der spasmolytischen Wirkung bei o,o-Disubstitution zeigen, m-Verbindungen zeigen die schwächste spasmolytische Aktivität. In einer anderen Studie haben dieselben Autoren den Einfluss des Ortho-Effektes bei Diphenhydramin-Derivaten untersucht und wiesen auf die unterschiedliche räumliche Anordnung der p- und o-Derivate hin.



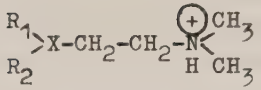
p-Methyl-Derivat
(cisoid, gauche)



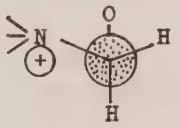
o-Methyl-Derivat
(transoid)

Bei den p-Methyl-Derivaten ist die Coplaranität im Molekül erhalten, in einer cisoiden Anordnung können basische Seitenkette und Ätbersauerstoff miteinander in Wechselwirkung treten. Beim o-Methyl-Derivat hingegen ist die Coplanarität und die freie Drehbarkeit der Ring-CH-Bindung aufgehoben, der O-N-Abstand ist vergrössert. Das Ergebnis der o-Methyl-Substitution ist eine stärkere Erhöhung der anticholinergischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Erniedrigung der antihistaminischen Wirksamkeit. Die p-substituierte Methyl-Gruppe stört die Coplaranität des Rings an der Seitenkette nicht, sondern erhöht deren Hyperkonjugation. Die Folge ist eine Herabsetzung der anticholinergischen und eine Erhöhung der antihistaminischen Aktivität. Diese Unterschiede sollen eine Spezifität der Wirkung aufgrund der Bevorzugung bestimmter Rezeptoren zur Folge haben.

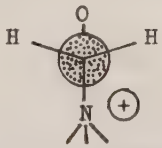
Übereinstimmend mit derartigen Befunden fand PULLMANN (46) in einer quantenchemischen Konformationsstudie an Antihistaminica unter Zugrundelegung folgender Einheitsstruktur:



indem Konformationsenergiekarten als Funktion der Rotationswinkel um die X-C- und C-C-Bindungen konstruiert wurden, dass hydratisiertes Diphenhydramin (wässrige Lösung) überwiegend als gauche (cisoides) Konformer vorliegt. Diese Konformation garantiert eine stärkere elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem kationischen (N+) Ende und dem Äthersauerstoff. Entsprechende Befunde wurden von SUNDARALINGAM (54) und ELIEL (13) erhoben.



gauche



trans

Grundsätzlich soll jedoch immer ein Gleichgewicht zwischen gauche- und trans-Konformeren vorliegen, wobei der Anteil der gauche-Konformeren mit ansteigender Elektronegativität des X-Atoms in der Kette X-C-C-N(+) wächst: klein für X=C, mittel für X=N und gross für X=O (Diphenhydramin).

Zusammenfassend lässt sich der Befund erheben, dass die Einführung eines Substituenten in o-Stellung bei Diphenhydramin-Derivaten die anticholinergische Aktivität steigert bei gleichzeitiger Verringerung der antihistaminischen Aktivität, was sich direkt auf die in dieser Arbeit untersuchte Verbindungsreihe bezieht, bei der es sich durchweg um o-substituierte Produkte handelt. Diese Verbindungen können somit bevorzugt in die Reihe der Spasmolytica (Anticholinergica) eingeordnet werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Substituenten-Effekte aus elektronischen (induktive, mesomere, hyperkonjugative Effekte) und sterischen Gründen die Stärke der Ätherbindung und somit letzlich die biologische Aktivität beeinflussen.

3. UV-spektroskopische Messungen

3.1 Allgemeines

Die hier untersuchte Substanzreihe gehört der Gruppe der Benzhydroläther bzw. Diphenylmethan-Derivate an. Bei diesbezüglichen Betrachtungen kann man vom UV-spektroskopischen Verhalten des Benzols ausgehen. Benzol absorbiert in Hexan-Lösung mit verschiedenen Maxima bei 184, 206 und 254 nm (s. Abb.3).

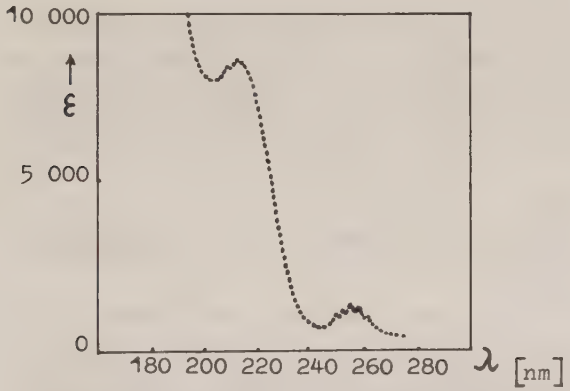


Abb. 3

Die langwellige Bande bei 254 nm, im weiteren auch Lb-Bande genannt, weist eine Schwingungsfeinstruktur auf. Derartige Feinstrukturen werden durch die Anregung von Elektronen begleitende Schwingungs- und Rotationsübergänge verursacht. Wegen der geringen Intensität (ε = 204) rechnet man diese Bande den "verbotenen" Übergängen zu. Dass diese Bande dennoch in Erscheinung tritt, wird auf einen Symmetrieverlust durch Molekülschwingungen zurückgeführt. Substitution durch beispielsweise Alkylgruppen erniedrigt die Symmetrie des Benzol-Moleküls und erhöht die Übergangswahrscheinlichkeit im Bereich der Lb-Bande.

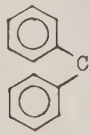
Das Spektrum von Toluol als einfacher Vertreter eines monoalkyl-substituierten Benzolmoleküls, gleicht weitgehend dem Benzol. Es liegt eine geringfügige Rot-Verschiebung vor.

Tabelle 1

Absorptionsbanden von Benzol (50)

λ_{max}	ε	Banden-Nomenklatur			
184 nm	60.000		2.Hauptbande	^{1}Ba,b	β
206 nm	7.400	K	1.Hauptbande	^{1}La	para
254 nm	204	B	Nebenbande	^{1}Lb	α

Diphenylmethan-Derivate können unter dem zuvor genannten Gesichtspunkt als Monoalkyl-substituierte Benzol-Abkömmlinge aufgefasst werden. Ein einfacher Vertreter aus dieser Reihe ist das Diphenhydramin.

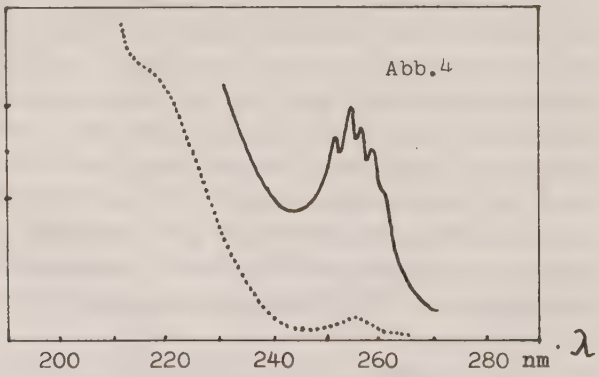


$CH\text{-}O\text{-}C_2H_5\text{-}N(CH_3)_2 \cdot HCl$

Diphen-
hydramin

Auch das UV-Absorptionsspektrum von Diphenhydramin weist starke Ähnlichkeiten mit dem des Benzols auf (s.Abb.4).

Abb.4



Die La Bande liegt bei 219 nm und imponiert als Schulter (ε = 9000). Die Lb-Bande hat ihr Maximum bei 257 nm (ε = 476) und weist eine Feinstruktur auf: Nebenmaxima bei 257 nm (ε = 406), 263 nm (Schulter,

ε = 270). Diese Messungen beziehen sich auf azidifizierte wässrige Lösungen (15). Das Minimum liegt bei 244 nm. Der Typ der La-Bande (echtes Maximum oder Schulter) hängt gemäss Befunden von SIEK (53) von der Art der Substitution am α-C-Atom ab.

Auffallend ist die Ähnlichkeit des Spektrums von Diphenhydramin mit dem Spektrum von Atropin. Letzteres besitzt ebenfalls ein Absorptionsmaximum bei 257 nm (ε = 174) mit Feinstruktur, ein Minimum bei 242 nm sowie ein Maximum bei 205 nm (ε = 8500). Sowohl die La- als auch die Lb-Bande werden $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergängen zugeordnet. Dabei hat ε im Falle der La-Bande einen Wert von ca. 10.000, im Falle der Lb-Bande von ca. 400 bis 700.

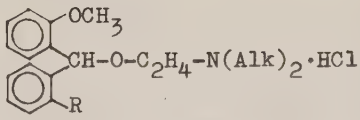
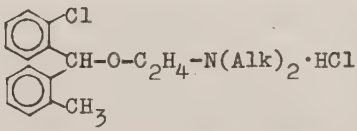
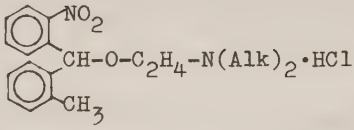
3.2 Messungen

Diphenhydramin-Abkömmlinge bzw. 2,2'-disubstituierte Benzhydroläther waren Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Chemisch handelt es sich um 2-Diphenylmethoxyäthylamin-Derivate, die sich sowohl in der Äther-Seitenkette als auch in der Ringsubstitution unterscheiden. Eine systematische Einteilung nach strukturellen Gesichtspunkten gelingt am besten durch Unterteilung hinsichtlich der verschiedenartigen Ringsubstitutionen. In der Reihe der 25 vorliegenden Substanzen lassen sich 5 verschiedene Gruppen unterscheiden (s.Tabelle 2):

Drei dieser Gruppen sind 2-Methoxy-Derivate, die in 2'-Position jeweils Methyl-, Äthyl- und Methoxy-Reste enthalten (Gruppe 1).

Zwei weitere Gruppen sind 2-Methyl-Derivate, die in 2'-Position eine Chlor- (Gruppe 2) sowie eine Nitro-Gruppe (Gruppe 3) enthalten.

Tabelle 2

Gruppe	Verbindung	R
1		$-CH_3$ $-C_2H_5$ $-OCH_3$
2		
3		

Alk = Alkylrest

Hinsichtlich ihres Verhaltens im UV-Absorptions-Spektrum lässt sich die Substanzreihe wiederum in drei Gruppen (s. Tabelle 2 und 3) aufteilen, wobei eine gewisse Übereinstimmung im Kurvenbild mit der vorhergehenden Einteilung nach strukturellen Gesichtspunkten besteht.

Die spektroskopischen Untersuchungen wurden im kurzwelligen UV-Bereich bei Wellenlängen zwischen 200 und 300 nm angestellt. Einer genaueren Untersuchung wurde der Bereich zwischen 240 und 290 nm unterzogen. Dieser Bereich entspricht der Lb-Bande substituierter Benzole, in dem die $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergänge stattfinden. Die Messungen wurden in wässriger Lösung der Hydrochloride vorgenommen. Die Gruppe 1 dieser Verbindungen (s. Abb.5) nun absorbiert mit λ_{max} bei 273 nm. Der molare Extinktionskoeffizient schwankt zwischen 1428 und 3221. Schultern fanden sich bei 264 und 280 nm. Dieses Absorptionsverhalten im UV-Bereich zeigen alle 2-Methoxy-substituierten Verbindungen, die in 2'-Position Methyl-,

Äthyl- und Methoxy-Gruppen als Substituenten aufwiesen.

Gruppe 2 absorbierte mit einem Maximum bei 264 nm sowie einer molaren Extinktion zwischen 580 und 712. Schultern fanden sich bei 270,5 und 258 nm. Vertreter dieser Gruppe sind die 2-Chlor,2'-Methyl-Derivate. Bezeichnend war, dass beide Gruppen ein Minimum bei 245 nm aufwiesen.

Nicht in dieses Bild passte das spektrale Verhalten des 2-Nitro,2'-Methyl-Derivates (Gruppe 3), das mit einem Maximum bei 248 nm (ε = 6887) absorbierte. Ein Minimum lag bei 235 nm (ε = 6426).

Abb.5

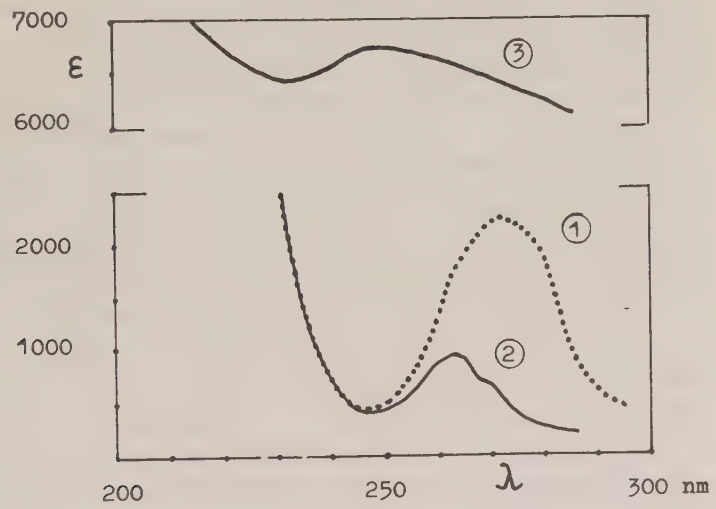


Tabelle 3

Gruppe	Maximum	Schulter	Minimum
	$\lambda_{[nm]}$ (ε)	$\lambda_{[nm]}$ (ε)	$\lambda_{[nm]}$ (ε)
1	273 (1428-3221)	264 (1243-2387) 280 (1590-2809)	245 (104-378)
2	264 (580-826)	270,5 (423-644) 258 (441-601)	245 (176-437)
3	249 (6887)		235 (6426)

Im Bereich der Endabsorption liegt regelmässig ein kontinuierlicher Intensitätsanstieg vor.

Unter Zugrundelegung des UV-Absorptions-Spektrums von Diphenhydramin finden wir bei den o-Methoxy- und den o-Chlor-Verbindungen eine Verschiebung der Lb-Bande nach längeren Wellenlängen, wobei das Ausmass des bathochromen Effektes sowie des Intensitätsanstieges bei den o-Methoxy-Produkten (Gruppe 1) grösser ist als bei den o-Chlor-Produkten (Gruppe 2). Das o-Nitro-Produkt (Gruppe 3) zeigt anhand des Spektrums mit beträchtlich höheren Intensitäten ein abweichendes Absorptionsverhalten. Ein Absorptionsmaximum liegt bei 249 nm. Vermutlich handelt es sich hier um eine Rotverschiebung der La-Bande, die eine zu erwartende Lb-Bande unter sich verdeckt. Dieses Verhalten kann infolge mesomerer Wechselwirkung durch eine Ausdehnung des aromatischen Ring-π-Elektronensystems auf die Nitro-Gruppe erklärt werden.

Je nach Art der o-Substitution im Vergleich zur Lb-Bande von Diphenhydramin liegt eine unterschiedliche Rotverschiebung vor. Im Falle der 2-Methoxy-Derivate ist es gleichgültig, ob in 2'-Position eine Methyl-, Äthyl- oder Methoxy-Gruppe als Substituent fungiert. Das Maximum der Absorption dieser Verbindungsklasse liegt immer bei 273 nm. Ein Einfluss der die Amino-Gruppe tragenden Äther-Seitenkette auf das Absorptionsverhalten macht sich nicht bemerkbar. Die Art der Substitution am Amino-Stickstoff oder an der Äthylen-Seitenkette ist für die Lage der Absorptions-Bande bei den hier vorliegenden Substanzen vernachlässigbar.

4. Arbeitshypothese

Die Messungen an den hier vorliegenden, als Spasmolytica zu bezeichnenden Substanzen wurde im Hinblick auf ein gemeinsames Absorptionsverhalten im UV-Bereich vorgenommen. Als Arbeitshypothese lag die Annahme zugrunde, dass eine Korrelation zwischen dem Absorptionsverhalten im UV-Bereich und der biologischen Wirksamkeit der einzelnen biologisch aktiven Verbindungsklassen besteht. Im vorliegenden speziellen Fall war beabsichtigt, eine Korrelation zwischen der Lage der Absorptionsbanden im ultravioletten Spektralbereich und der spezifischen spasmolytischen Aktivität festzustellen.

Grund zu solchen Annahmen lieferten Befunde von noch in Vorbereitung befindlichen Untersuchungen bezüglich des Absorptionsverhaltens einer Reihe von anderen Spasmolytica. Beispielsweise absorbiert Atropin als Hauptvertreter der Anticholinergica im UV-Bereich bei 257 nm. Das strukturell unterschiedliche, aber auch spasmolytisch aktive Papaverin absorbiert im selben Bereich. Auch Diphenhydramin, hauptsächlich als Antihistaminicum in Verwendung, jedoch auch spasmolytisch aktiv, absorbiert um 257 nm. Im übrigen sei auf die oben beschriebenen Literaturbefunde hingewiesen.

4.1. Interzelluläre Kommunikation

Richtungsweisend für die hier angestellten Betrachtungen war die von POPP (43) aufgestellte Theorie der interzellulären Kommunikation durch UV-modulierte Wellenfelder. Das Konzept besagt, dass zwei senkrecht aufeinander stehende, von der Zellkernmitte ausgehende, stehende Wellenfelder sich im Zellraum ausbreiten. Dabei handelt es sich einerseits um Schallwellen, d.h. 'optische Phononen', die longitudinal polarisierte, elektrische Wellenfelder darstellen, andererseits um Infrarotwellen (Photonen), die von den Basen der Nucleinsäuren erzeugt werden, miteinander gekoppelt sind

und deren Knotenebenen sich an den Membranoberflächen befinden. Je nach relativer Lage des DNA-Moleküls zu Bauch- oder Knotenraum der elektromagnetischen Infrarotwelle erfolgt Stabilisierung oder Labilisierung der Wasserstoffbrücken der Basenpaare. Im letzteren Fall kann Trennung der Basenpaare und Transkription oder Duplikation erfolgen. Die Trennungsenergie hierfür liefert ein Laser-System, das aus dem Excitonenband der DNA und den Triplett-Niveaus der Basenpaare der Nucleinsäure gebildet wird. Derartige Triplett-Niveaus können durch Anregung der DNA mit UV-Strahlung um 3,5 eV gebildet werden. Der Laser nun, der Infrarotlicht in einem, der Energiedifferenz der Basen-Triplett-Niveaus entsprechenden Energiebereich um 0,15 eV selektiv verstärkt, kann die genetische Information der Basenpaare im Verlaufe der Separation als höherfrequente, sequenzspezifische Modulationen auf die Infrarot-Trägerwelle übertragen. Auf diesem Wege erhält man ein dem aktiven genetischen Code entsprechendes Feldmuster. Die, auch 'Genon' bezeichnete UV-Modulation pflanzt sich in Richtung der DNA-Helixachse mit Schallgeschwindigkeit fort. Dieses gekoppelte, fluktuierende, stehende Wellenfeld aus Phononen und Photonen dient nun der intra- und interzellulären Kommunikation. Derartige Biosignale können von entsprechenden Genabschnitten benachbarter Zellen absorbiert und reemittiert werden und somit dem Informationsaustausch dienen. Die spezifisch modulierten Wellenfelder können Bioprozesse steuern, Zelldifferenzierungen realisieren oder Wachstumsvorgänge regulieren.

Anhand der spektralen Eigenschaften einer Anzahl von PULLMANN (46) untersuchten polycyclischen Aromaten konnte POPP (44) eine in das Biophotonen-Konzept passende Erklärung für karzinogene Aktivität angeben. Es konnte gezeigt werden, dass alle die Substanzen, bei welchen anhand des UV-Absorptio ns-Spektrums zwei Singulett-Anregungszustände, mittelwertig bei 3,25 und 3,10 eV liegend, nachzuweisen waren,

starke kanzerogene Aktivität besassen. Die Energiedifferenz zwischen beiden Zuständen betrug demnach etwa 0,15 eV. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass das niedrigste Triplett-Niveau der Nucleinsäuren-Basenpaare ebenfalls eine Energie von 3,25 eV hat, ausserdem, dass die Energiedifferenz zwischen den Triplett-Niveaus von Thymin und den übrigen Basenpaaren etwa 0,15 eV beträgt. Starke Karzinogene erfüllen demnach eine Doppelresonanz-Bedingung für induzierte Übergänge im UV- (etwa 3,25 eV) und IR-Bereich (etwa 0,15 eV). Wegen der Übereinstimmung mit den Energietermen der DNA besitzen sie die Fähigkeit, Genonen, d.h. UV-modulierte IR-Trägerwellen zu absorbieren und verfälscht zu reemittieren. Die Folge ist eine irreversible Störung des Laserfeldes, die auch durch vermehrte Zellteilung nicht ausgeglichen werden kann.

GURWITSCH (20) wies darauf hin, dass wachsende Zellen UV-Strahlung, sogenannte mitogenetische Strahlung abgeben. Zahlreiche andere Befunde deuten auf die Existenz von ultraschwacher Luminiszenz in biologischen Systemen hin. In der Absicht, die Existenz von Genonen bzw. Biophotonen experimentell zu bestätigen, gelang es RUTH und POPP (49) tatsächlich mit Hilfe von, als Photonenzähler arbeitenden, hochempfindlichen Photomultipliern an wachsenden Kartoffelkeimlingen ultraschwache Photonenemission nachzuweisen. Anhand der spektralen Intensitätsverteilung konnte eine Reihe von Hohlraumresonatorwellen beschrieben werden. Über die Natur dieser, als Photonenspeicher dienenden Hohlraumresonatoren liegen noch keine genaue Angaben vor. Man nimmt an, dass sie von der DNA gebildet werden. Sie haben die Fähigkeit, Photonen aufzunehmen, zu speichern und als kohärentes Licht wieder abzugeben. Sie spielen eine massgebende Rolle im Zellwachstum.

4.2 Photonische Synapsen

In der Frage, welche Rolle Photonenströme bei der Erregungsfortleitung im Nervensystem und an den Synapsen spielen, vertritt FISCHER (14) die Auffassung, dass physikalische bzw. photonische Synapsen mit rein optischer Transmission die entwicklungsgeschichtlich ursprünglichere Synapsenform repräsentieren. Im Verlaufe der Evolution sollen sich nun zusätzliche chemische Übertragungsmechanismen mit organischen Transmittersubstanzen den weiterhin bestehenden rein physikalischen Transmissionsmechanismen überlagert haben. Rein elektrische Synapsen, die ohne chemische Überträgerstoffe auskommen, sind bei den Riesennervenzellen im Bauchraum von Anneliden und Arthropoden bekannt. Bereits 1932 vermutete GURWITSCH (21), dass Photonen bei der Erregungsleitung im Nerven eine Rolle spielen. BENNET et al. (3) beschreiben die Existenz von physikalischen Synapsenformen neben möglichen chemischen Transmissionsmechanismen. FISCHER vermutet, dass, ausgehend von Befunden über lichtleitende Eigenschaften von Mikrotubuli, beispielsweise Desmosomen als Korrelat einer optischen Kopplung zwischen zwei benachbarten Zellen in Frage kämen.

Entsprechend dem FISCHER'schen Konzept von der photonischen Synapse entstehen Photonen im präsynaptischen Abschnitt, durchstrahlen den synaptischen Spalt und depolarisieren die postsynaptische Membran. Anlehnend an Befunde von BARBER (2), der durch elektrische Potentialdifferenzen verursachte Photonenemission an biologischen Membranen beschreibt, kann man sich die Entstehung von Photonen an der präsynaptischen Membran vorstellen. Eventuell entstehen Photonen auch im Bereich der synaptischen Vesikel oder aufgrund von biochemischen Vorgängen bei der Freisetzung von chemischen Transmittern. Der synaptische Spalt nun erfüllt alle morphologischen Voraussetzungen für eine Lichtleitung durch Photonen. Die Annahme, dass auf die postsynaptische Membran auftreffende Photonen im Sinne eines optoionischen Mechanismus

eine Leitfähigkeitsänderung, d.h. Änderung der Ionenpermeabiltät und damit eine Erregungsbildung verursachen, steht in Übereinstimmung mit Befunden über lichtbedingte Änderungen von Ionenpermeabiltät und Leitfähigkeit an biologischen Membransystemen (BENOLKEN (4), OSTERHELD (34)).

Die Strahlungsausbeute einer Photonenemission ist von der chemischen Natur des umgebenden Mediums abhängig. Eine Verringerung dieser Ausbeute bezeichnet man als 'Quenching'. Substanzen, die die Photonenemission vermindern, nennt man 'Quencher', im umgekehrten Fall spricht man von 'Antiquenchern'. Im Rahmen dieses Konzepts kann man Acetylcholin die Rolle eines Antiquenchers zuschreiben, der das Photonenfeld verstärkt. Befunde von KUNEC-VAJIĆ (30) über die Aktivierung der Chemieluminiszenz von Luminol durch Acetylcholin und Pilocarpin passen gut in dieses Konzept. Es konnte gezeigt werden, dass Atropinsulfat die Aktivierungswirkung dieser beiden Substanzen inhibiert.

4.3 Mechanismus der Spasmolyse im Rahmen des Biophotonen-Konzepts.

Unter Zugrundelegung dieser Interpretationsmöglichkeit, angewandt auf die parasympathischen Synapsen, die Gegenstand dieser Thematik sind, kann man alle als kompetitive Antagonisten wirksamen Parasympaticolytica, für die Atropin ein Beispiel ist, eine Quencher-Rolle zuschreiben, indem sie ein durch Acetylcholin verstärktes Photonenfeld inaktivieren. Derartige Betrachtungen müssen den fundierten biochemischen Vorgängen bei der Erregungsübertragung an der Synapse in keiner Weise widersprechen, vielmehr können sie als physikalisches Korrelat des chemischen Transmissionsmechanismus angesehen werden. Auch ein Rezeptormodell lässt sich in dieses Konzept integrieren, wenn man bedenkt, dass Agonist- oder Antagonist-

Bindung an den Rezeptor eine Konformationsänderung bewirken kann, die eine Änderung des UV-Absorptions- und CD-Verhaltens nach sich zieht, so dass eventuell Quenching- und Antiquenching-Vorgänge an solchen Bindungsstellen lokalisiert sind.

Analoge Vorstellungen von der Funktion der Parasympaticolytica sollen im Biophotonenkonzept der interzellulären Kommunikation durch UV-modulierte Wellenfelder gelten. Ausgehend von den Befunden über karzinogene Kohlenwasserstoffe, die entsprechend ihrem Anregungsmuster im UV-Spektrum befähigt sind, spezifische UV-Modulationen zu absorbieren und somit biologisch aktiv werden, sollte ein ähnliches Konzept für Spasmolytica gefunden werden. In der Erwartung, dass ein spezifisches UV-Biosignal-Muster in der postganglionären Synapse am parasympathischen Erfolgsorgan existiert, welches für die Erregungsfortleitung verantwortlich ist, ging es bei den hier untersuchten Spasmolytica darum, anhand der UV-spektroskopischen Daten solche Absorptionseigenschaften festzustellen, die das Molekül befähigen, die entsprechenden UV-Biosignale zu löschen und somit die Erregungsfortleitung zu hemmen, d.h. spasmolytisch aktiv zu sein.

5. Pharmakologische Untersuchungen

5.1 Durchführung

Bei den hier untersuchten Substanzen konnte eine Einteilung entsprechend dem Anregungsmuster im UV-Spektrum in drei verschiedene Gruppen vorgenommen werden. Entsprechend unterschiedlich müsste erwartungsgemäss eine quantitative Wertung der spasmolytischen Aktivität dieser Verbindungen sein.

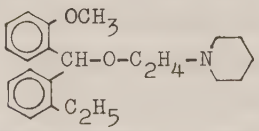
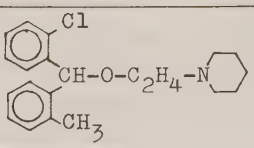
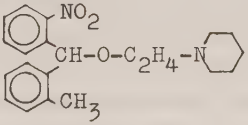
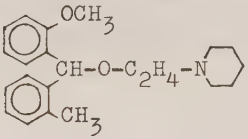
Vier ausgewählte Substanzen aus der vorliegenden Reihe wurden nun pharmakologisch getestet. Dabei handelte es sich um Vertreter aller drei spektroskopisch klassifizierten Gruppen, die sich nur in der Art der Ring-Substitution unterscheiden. Die Untersuchung wurde am Pharmakologischen Institut der Universität Kiel vorgenommen. Die Testung erfolgte in der Versuchsanordnung nach MAGNUS (56) am isolierten Meerschweinchen-Ileum (Beschreibung s. experimenteller Teil). Anhand der registrierten Effekte wurde eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve (KWK) aufgestellt, deren Verschiebung gegen den Carbachol-Effekt im Vergleich zu Atropin eine Aussage über die spasmolytische Aktivität der Verbindungen machte.

5.2 Ergebnisse

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung von den Verbindungen Nr. 7, 21, 24 und 25 (Bezifferung s. Anhang) wider. Die Aufstellung der entsprechenden Konzentrations-Wirkungs-Kurven befindet sich im Anhang. Alle vier Verbindungen haben die gleiche aliphatische Äther-Seitenkette mit einem Piperidyl-Rest. Drei der getesteten Substanzen sind entsprechend ihrer KWK etwa gleich stark spasmolytisch aktiv und zwar gemessen an Atropin mit einem etwa 3 fach niedrigerem Aktivitätsindex. Hinsichtlich der Ringsubstitution handelt es sich hierbei um das 2-Nitro,2'-Methyl- (Nr.25), das 2-Chlor,2'-Methyl- (Nr.24) und das 2-Methoxy,2'-Äthyl-Derivat (Nr.21).

Die vierte Substanz (Nr 7), das 2-Methoxy,2'-Methyl-Derivat fällt mit einer um den 15. Teil niedrigeren spasmolytischen Aktivität aus der Reihe.

Tabelle 4

Nr.	Verbindung	Bruchteil der Atropin-Wirkung
21		1/3
24		1/3
25		1/3
7		1/15

5.3 Diskussion.

Die erhaltenen pharmakologischen Ergebnisse erbrachten keine Übereinstimmung mit den aufgrund oben angeführter Vorstellungen gemachten Erwartungen. Das 2-Nitro,2'-Methyl-, das 2-Chlor,2'-Methyl- und das 2-Methoxy,2'-Äthyl-Derivat haben aufgrund ihres UV-Spektrums ein unterschiedliches Absorptionsverhalten mit verschiedenen Maxima bei jeweils 249, 265 und 273 nm. Ebenso unterschiedlich ist die Intensitätsverteilung. Im pharmakologischen Experiment jedoch

zeigen diese drei Substanzen eine weitgehend gleichwertige spasmolytische Aktivität. Die vierte Substanz dagegen, das 2-Methoxy,2'-Methyl-Derivat, das ein dem 2-Methoxy,2'-Äthyl-Produkt entsprechendes gleiches Absorptionsverhalten im UV-Spektralbereich mit einem Maximum ebenfalls bei 273 nm zeigt, weist eine bedeutend niedrigere spasmolytische Wirksamkeit auf.

Die ursprüngliche Auffassung, dass eine Korrelation zwischen der Lage der Absorptionsbanden einer Verbindung und deren spasmolytischer Wirksamkeit besteht, wie sie bei der kanzerogenen Aktivität der polycyclischen Aromaten aufgezeigt werden konnte (44), konnte sich zumindestens aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen. Jedenfalls konnten die hier zugänglichen Singulett-Anregungsspektren keine befriedigende Aussage in dieser Richtung machen.

6. Schlussfolgerungen aus Betrachtungen über die Molekülorbital-Energien.

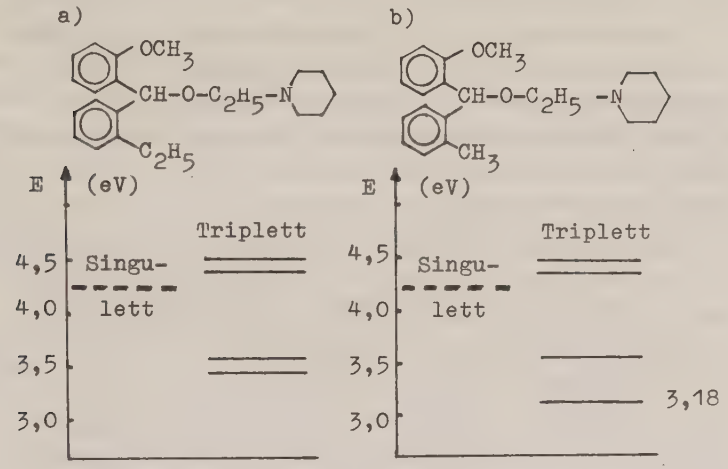
Aufgrund der unerwarteten pharmakologischen Testergebnisse erwies sich die ursprünglich vorgenommene Klassifizierung der Substanzen nach strukturell-chemischen Gesichtspunkten und UV-spektroskopischen Eigenschaften für die Charakterisierung des pharmakologischen Verhaltens als unzureichend. Die genaue Lage der Singulett-Maxima sowie ihre Intensität machen keine eindeutige Aussage über ihre spezifische Wirksamkeit. Zumindestens liefern die Singulett-Spektren keine hinreichende Bedingung für eine Korrelation.

Als notwendige Bedingung jedoch scheint sich zu ergeben, dass alle untersuchten Substanzen zwei Singulett-Anregungen im Wellenlängenbereich zwischen 245 und 285 nm aufweisen, wobei eines der Singuletts das langwelligste sämtlicher vorhandenen Singuletts ist. Die Forderung nach zwei Singulett-Anregungen erklärt sich auch aus dem Tatbestand, dass zwei unterschiedliche aromatische Ringsysteme im Molekül vorliegen.

Ausgehend von Molekülorbital-(MO)-energetischen Betrachtungen und anhand der vorgenommenen Messungen kann man schlussfolgern, dass eine starke Änderung der pharmakologischen Wirksamkeit auch mit einer nicht mess- oder berechenbaren Änderung im Singulett-Spektralbereich verbunden sein kann.

Aufgrund von teilweise noch in Vorbereitung befindlichen MO-Energieterm-Berechnungen mit Hilfe der Pariser-Parr-Pople-(PPP)-Näherungsmethode (POPP und SCHMIDT (45)) an den vorliegenden Verbindungen, konnte gefunden werden, dass eine Quasi-Entartung der Singulett-Zustände mit zwei Triplett-Zuständen vorliegt. Die Position der Singulett-Zustände befindet sich im oben angegebenen Bereich zwischen 245 und 285 nm entsprechend 4,35 und 5,06 eV. Die zugehörigen Triplett-Niveaus liegen in einem an der Grenze der Rechengenauigkeit befindlichen Abstand von etwa 0,1 eV höher und haben untereinander selbst einen Abstand von etwa 0,1 eV. Zusätzlich existieren zwei wei-

tere Tripletts in einem niedrigerem Energiebereich bei etwa 3,5 eV mit einem gegenseitigen Abstand von etwa 0,1 eV. Diese Verhältnisse sollen an den folgenden, vereinfachten Energieterm-Schemata veranschaulicht werden (Abb.6):



Die Analyse der Triplett-Energieverhältnisse bietet nun eine Erklärungsmöglichkeit vom energetischen Aspekt für das im pharmakologischen Experiment abweichende Verhalten des 2-Methoxy,2'-methyl-substituierten Produktes (s.Abb.6b) an. Es konnte rechnerisch gezeigt werden, dass im Gegensatz zu den übrigen Substanzen das untere Triplett-Niveau des bei 3,5 eV liegenden Triplett-Paares der besagten Verbindung auf einen Wert von 3,18 eV erniedrigt ist. Der Schluss liegt nahe, dass die energetische Position des niedrigsten Triplett-Zustandes eine Aussage über die pharmakologische Aktivität in der vorliegenden Untersuchungsreihe machen kann, d.h. dass die Erniedrigung des unteren Triplett-Niveaus mit einer Verringerung der spasmolytischen Wirksamkeit einherginge.

Es wäre nun nützlich, derartige Befunde in einer grösser angelegten Versuchsreihe zu erhärten. Weiterhin wäre es angebracht, die rechnerischen Ergebnisse hinsichtlich der Triplett-Zustände zusätzlich durch

experimentelle Daten anhand von Phosphoreszenz-Emissionsmessungen zu belegen. Zumindestens müssten Phosphoreszenz-Emissionsspektren im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung aussagekräftiger sein als die ermittelten Singulettspektren.

Die Vorstellung, dass Triplett-Anregungen von Molekülen im biologischen Prozess eine Rolle spielen können, wird gestützt durch den Tatbestand, dass Triplett-Zustände eine längere Lebensdauer aufgrund einer geringeren Übergangswahrscheinlichkeit haben als Singulett-Zustände.

Berechnungen über Ladungsdichteverteilungen an den betrachteten Molekülen führten zu keiner brauchbaren Aussage in Bezug auf die beobachteten pharmakologischen Verhältnisse. Der Austausch einer Äthyldurch eine Methylgruppe in o-Position des aromatischen Rings, der eine starke Veränderung der spasmolytischen Wirkung verursacht, hat nur einen geringen Einfluss auf die Verhältnisse der Ladungsdichteverteilung im π-Elektronensystem der Ringe.

7. Zusammenfassung.

Es wurden bei 25 Spasmolytica vom Benzhydroläther-Typ die Absorptionsspektren im UV-Bereich ermittelt. Dabei sollte anhand der Lage der Absorptionsbanden eine Beziehung zur spezifischen biologischen Aktivität, d.h. zur spasmolytischen Wirksamkeit hergestellt werden. Derartige Überlegungen stützen sich auf Beobachtungen, dass diskrete Anregungsmuster von Molekülen eine spezifische biologische Aktivität bedingen. Ein in diesem Hinblick bereits gut befundetes Beispiel ist die Korrelation zwischen den Anregungsspektren im UV-Bereich von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und ihrer kanzerogenen Aktivität (44, 54).

Die 25 untersuchten Spasmolytica liessen sich nun hinsichtlich ihres UV-Spektrums in drei verschiedene Gruppen klassifizieren. Vier Vertreter dieser drei Gruppen wurden dann im pharmakologischen Experiment geprüft. Erwartungsgemäss sollte auch die pharmakologische Aktivität in drei verschiedenen Bereichen anzutreffen sein. Tatsächlich jedoch zeigte das pharmakologische Experiment, dass drei Substanzen mit unterschiedlichen UV-Spektren gleiche spasmolytische Aktivität aufwiesen und dass eine Substanz trotz spektroskopischer Zuordnung mit einer deutlich verringerten spasmolytischen Wirksamkeit im pharmakologischen Verhalten abwich.

Der strenge Beweis einer eindeutigen Zuordnung der Singulett-Spektren zur spasmolytischen Aktivität konnte demnach in der vorliegenden Versuchsreihe nicht erbracht werden. Zumindestens liefern Singulett-Spektren keine hinreichende Bedingung für eine Korrelation.

Die spektroskopischen Daten im Zusammenhang mit MO-Energie-Berechnungen (45) ergaben nun, dass alle untersuchten Substanzen 2 Singulett-Anregungen im Wellenlängenbereich zwischen 245 und 285 nm besitzen, sowie, dass eine Quasi-Entartung der Singulett-Zustände mit zwei Triplett-Zuständen vorliegt. Die Analyse der Triplett-Energieverhältnisse zeigte nun bei dem schwach wirksamen Produkt, im Gegensatz zu den stärker wirksamen, eine Vergrösserung

des Abstandes im unteren Triplett-Paar, d.h. das untere Triplett-Niveau liegt im Vergleich auffällig niedriger. Möglicherweise liegt hier eine Parallele zwischen MO-energetischen Parametern und pharmakologischer Aktivität vor, die unter diesem neuen Aspekt die ermittelten Befunde erklärt.

In diesem Zusammenhang müssen Phosphoreszenz-Emissionsspektren, welche eine Aussage über Triplett-Übergänge machen, brauchbarere Ergebnisse liefern, als die hier ermittelten UV-Absorptionsspektren.

Wenn auch die ursprünglich angenommene Korrelation zwischen der spasmolytischen Aktivität und dem Bandenmuster von Singulett-Anregungsspektren nicht bestätigt werden konnte, so liess sich immerhin aufzeigen, dass brauchbare rechnerische Ansätze aus MO-energetischen Befunden im Hinblick auf eine pharmakologische Fragestellung existieren.

8. Experimenteller Teil

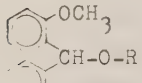
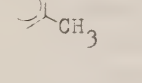
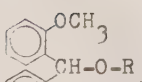
Die 25 untersuchten Substanzen wurden von Prof.Dr.O.-E.SCHULTZ (Pharmazeutisches Institut der Christian-Albert-Universität Kiel) zur Verfügung gestellt. Es handelt sich hierbei durchweg um o,o-disubstituierte 2-(Diphenylmethoxy)-N,N-dialkyl-äthylaminhydrochloride.(Aufstellung s. Anhang). Synthese und Charakterisiserung s. KRAUSE (29).

Die UV-spektroskopischen Messungen wurden an dem Gerät 'Zeiss-Spektralphotometer RPQ 20' vorgenommen. Die als Hydrochloride vorliegenden 25 Substanzen wurden in etwa 3‰ Konzentration in wässriger Lösung gegen Wasser vermessen. Die Extinktionen (E) wurden in molare Extinktionskoeffizienten (ε) umgerechnet.

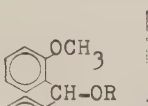
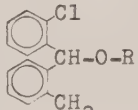
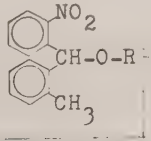
Die pharmakologische Prüfung der Substanzen Nr. 7, 21, 24 und 25 wurde von der Abteilung Toxikologie, Leiter: Prof. Dr. O. Wassermann, der Klinik der Christian-Albert-Universität Kiel vorgenommen. Die Testung erfolgte am isolierten Meerschweinchen-Ileum gemäss der Versuchsanordnung nach MAGNUS (56): Der Darm (ca. 250 g) wird in einem carbogen-durchperlten (95% O_2, 5%CO_2), 35 ml fassenden Organbad bei 37°C suspendiert. Als Badeflüssigkeit dient eine Tyrode-Lösung. Nach einer Äquilibrierungszeit von ca. 20-30 min. wird der Darm mit Carbachol gereizt und die Untersuchungssubstanz in steigender Konzentration zugegeben. Der Effekt wird mittels eines Russkymographen registriert und in KWK aufgenommen (Ergebnisse s. Anhang), deren Verschiebung gegen Carbachol im Vergleich zu Atropin die spasmolytische Aktivität der Verbindungen aufzeigt.

9. Anhang

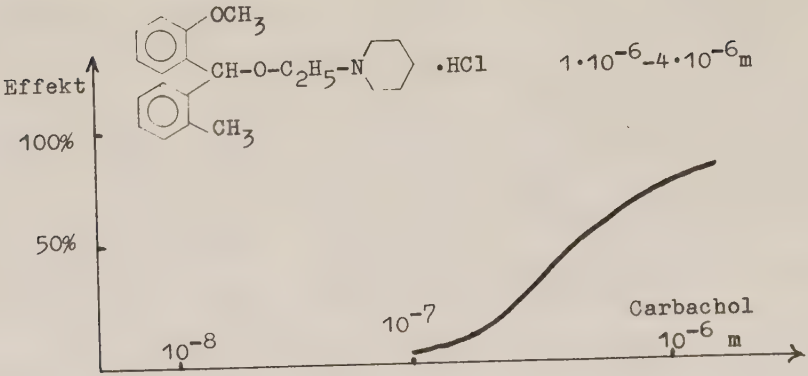
9.1 UV-spektroskopische Messdaten

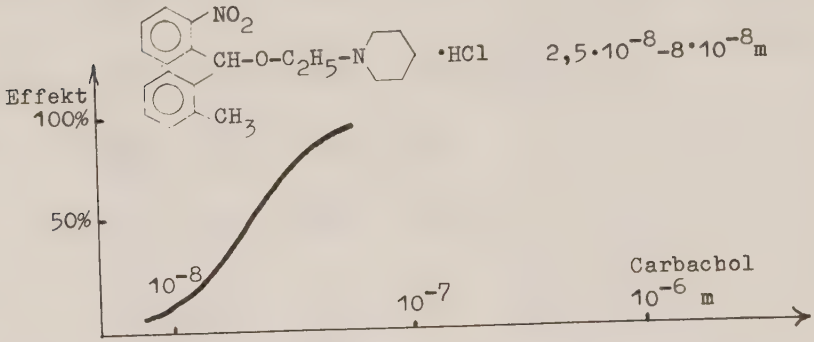
Nr.	Verbindung (Hydrochlorid)	R	Maximum λ nm	Maximum (ε) $M^{-1}cm^{-1}$	Schulter λ nm	Schulter (ε) $M^{-1}cm^{-1}$	Minimum λ nm	Minimum (ε) $M^{-1}cm^{-1}$
1			272,5	(2289)	280 264	(1975) (1547)	245	(226)
2			273	(2281)	280 264,5	(1966) (1540)	245	(273)
3		$-C_2H_4-NHEt$	273	(3105)	280 264,5	(2700) (2252)	244,5	(464)
4		$-C_2H_4-N(Me)_2$	273	(2115)	280 264	(1849) (1469)	245	(380)
5		$-C_2H_4-N$	272,5	(1830)	280 264	(1590) (1243)	245	(224)
6		$-C_2H_4-N$	273	(2459)	280 264	(2148) (1706)	244,5	(104)
7		$-C_2H_4-N$	273	(2665)	280 264,5	(2329) (1872)	244	(378)
8		$-C_2H_4-N(Et)_2$	273	(1112)	280 264	(974) (754)	244,5	(177)
9		$-CH(Me)-N$	273	(1428)	280 264	(1720) (1361)	245	(250)
10		$-C_2H_4-N(CHMe_2)_2$	273	(2461)	281 265	(2019) (1730)	245,5	(202)
11		$-CH(Me)-CH_2-N(Me)_2$	273	(1986)	280 254	(1690) (1343)	245,5	(273)
12		$-C_2H_4-N(Et)_2$	273	(2526)	281 265	(2088) (1820)	245	(401)

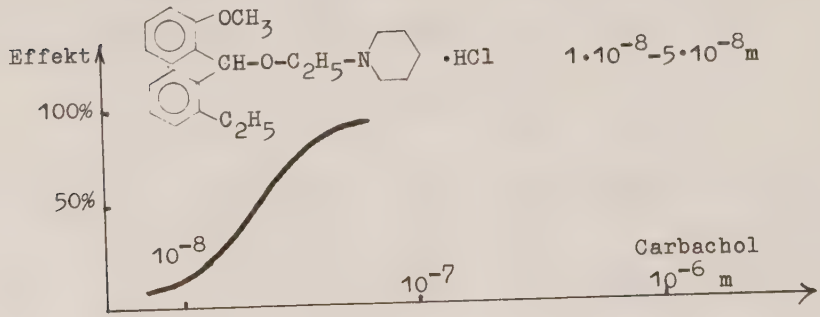
Et = $-C_2H_5$
Me = $-CH_3$

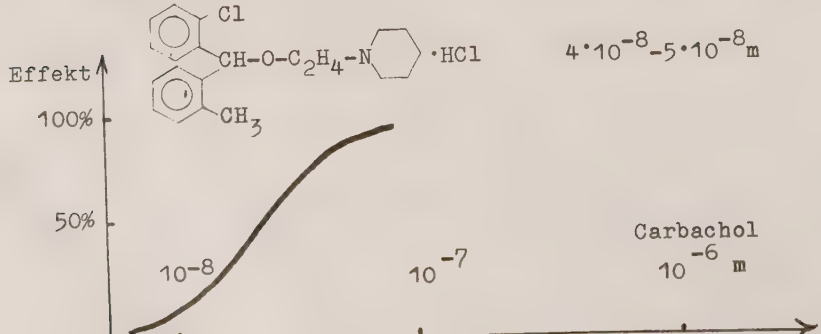
Nr.	Verbindung (Hydrochlorid)	R	Maximum λ nm	(ε) $M^{-1}cm^{-1}$	Schulter λ nm	(ε) $M^{-1}cm^{-1}$	Minimum λ nm	(ε) $M^{-1}cm^{-1}$
13		$-C_2H_4-N$	272,5	(2004)	280 264	(1756) (1368)	245	(309)
14		$-C_2H_4-N$O	273	(3221)	280 265	(2809) (2387)	245	(375)
15		$-C_2H_4-N(Me)_2$	273	(5123)	380 264	(451.3) (1772)	244,5	(258)
16		$-CH-CH_2-N(Me)_2$ Me	273,5	(2082)	280 264	(1873) (1362)	244,5	(223)
17		$-C_2H_4-N(CHMe_2)_2$	273	(2584)	281,5 264,5	(2097) (1848)	245	(239)
18		$-C_2H_4-NHEt$	273	(2077)	280 264,5	(1809) (1477)	245	(369)
19		$-C_2H_5-N(Et)_2$	273	(2397)	280 264	(2111) (1626)	245	(288)
20		-N-Me	273	(2475)	281,5 264,5	(2066) (1805)	244,5	(270)
21		$-C_2H_4-N$	272,5	(1857)	279,5 264,5	(1628) (1348)	244,5	(350)
22		$-C_2H_4-N(Et)_2$	265	(580)	270,5 258	(423) (441)	244,5	(176)
23		$-C_2H_4-N$	265	(826)	270 256	(644) (601)	244,5	(324)
24		$-C_2H_4-N$	265	(712)	271 256	(550) (497)	245	(437)
25		$-C_2H_4-N$	249	(6887)			235	(6426)

9.2 Konzentrationswirkungskurven (KWK)









10. Literaturverzeichnis

(1) ASCOLI,M.,JIRGENSONS,B.:
On the Optical Activity of Ionized Tyrosyl Residues in Ovine Lutropin.
Eur.J.Biochem. 72 (1977) 157

(2) BARBER,J.:
Delayed Light Emission from Chloroplasts as an Indicator of Electrical Gradients across the Thylakoid Membranes.
J.Physiol. (London) 223 (1972) 23

(3) BENNET,M.V.L., NAKAJIMA,J. and PAPPES,C.D.:
Physiology and Ultrastructure of Electronic Junctions.
J.Neurophysiol. 30 (1967) 161

(4) BENOLKEN,R.M.:
Reversal of Photoreceptor Polarity Recorded during the Graded Receptor Potential Response to Light in the Eye of Limulus.
Biophys.J. 1 (1973) 551

(6) BRAUDE,E.A. and SONDHEIMER,F.:
Studies in Light Absorption.
J.Chem.Soc.Part IV (1955) 3754

(5) BEWLEY,J.C. and GARNIER,J.:
Ovine Lutropin.
FEBS Lett. 18 (1971) 189

(7) BÜCHI,J., KOLLER,R.J. und PERLIA,X.:
Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution, den physikalisch-chemischen Eigenschaften, der chemischen Reaktivität und der Wirkung einiger stellungsisomerer Lokalanästhetica.
Drug Res. 24 (1974) 1957

(8) COATS,E.A., MILSTEIN,S.R., HOLBEIN,G., MC DONALD,J., REED,R. and PETERING,H.G.:
Comparative Analysis of the Cytotoxicity of Substituted Phenylglyoxal [bis(4-methyl-3-

thiosemicarbazone)] copper(II)Chelates.
J.Med.Chem. 19 (1976) 131

(9) CLARK,E.R., HUGHES,I.E. and SMITH,C.F.C.:
Conformations and 'Nicotinic'Activities of Cyclic Analogues of Choline Aryl Ether.
J.Med.Chem. 19 (1976) 692

(10) DOMELSMITH.L.N., MUNCHHAUSEN,L.L., HONK,K.N.:
Lysergic Acid Diethylamide. Photoelectron Ionization Potentials as Indices of Behaviour Activity.
J.Med.Chem. 20 (1977) 1346

(11) EBEL,S.:
Handbuch der Arzneimittelanalytik.
Verlag Chemie, Weinheim, New York (1977)

(12) EDELHOCH,H., BRAND,L. and WILCHEK,M.:
Fluorescence Studies with Tryptophyl Peptides.
Biochem. 6 (1967) 547

(13) ELIEL,E.L. and ALUCIDA,F.:
Acetylcholinergic Analogs: Conformational Equilibria Dominated by Electrostatic Interactions.
J.Am.Chem.Soc. 96 (1974) 1939

(14) FISCHER,H.A.:
Persönliche Mitteilung.

(15) FLOREY,K.:
Diphenhydramin.
Analytical Profiles of Drug Substances.
(London) 3 (1974) 173

(16) FRANCHETTI,P., GRIFANTINI,M. and MANTELLI,S.:
Structure-Activity Relationship in Reactivators of Organophosphorous Inhibited Acetylcholinesterase.
J.Med.Chem. 18 (1975) 839

(17) GARNIER,J., PERNOLLET,J.-C., TERTOIN-CLARY,C., SALESSE,R., CASTEING,M., BERNAVON,M., DE LA LLOSO,P. and JUTISZ,M.:
Conformational Studies of Ovine Lutropin and its Native and Chemically Modified Subunits by Circular Dichroism and Ultraviolet Absorption Spectroscopy.
Eur.J.Biochem. 53 (1975) 243

(18) GILBERT,D., GOODFOR,P.J., NORRINGTON,F.E., WEATHERLEY,B.C. and WILLIAMS,S.G.:
Forecasting the Antimalarial Activities of Arylamidoureas from their Measured Physicochemical Properties.
Br.J.Pharmac. 55 (1975) 117

(19) GOTTFRIED,W.:
Beiträge zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Eiweissbindungen und Parasympathicolytica.
Dissertation, Kiel (1974)

(20) GURWITSCH,A.G., GURWITSCH,L.D.:
Die mitogenetische Strahlung.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1959)

(21) GURWITSCH,A.G.:
Die mitogenetische Strahlung der markhaltigen Nerven.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 231 (1932 b) 234

(22) HARMS,A.F.,BIJLSMA,U.G.,FUNCKE,A.B., TERSTEEGE,H.M. and NAUTA,W.T.:
The Pharmacology of ß-Dimethylaminoethyl-2-methylbenzhydrylether hydrochloride.
Arch. Internat.Pharmacodyn. 106 (1956) 332

(23) HASEGAWA,T.,KAMIYA,T., HENMI,T., IWASAKI,H. and YAMATODANI,S.:
Viridenomycin, a New Antibiotic.
J.Antibiot. 28 (1974) 167

(24) HISSUNG,A., DERTINGER,H. and HEINRICH,G.:
The Action of Ionizing Radiation on DNA in the Presence of Quinacrine.
Biophy. 12 (1975) 5

(25) HOLICK,M.F, GARABEDIAN,M., SCHNOES,H.K. and DE LUCAS,F.H.:
Activity Relationship of 25-Hydroxyvitamin D_3 Side Chain Structure to Biological Activity.
J.Biol.Chem. 250 (1975) 226

(26) HOLLADAY,L.A. and PUETT,D.:
Circular Dichroism Studies on Human Chorionic Somatomammotropin.
Arch.Biochem.Biphys. 144 (1975) 708

(27) KARREMAN,G., ISENBERG,I. and SZENT GYÖRGI,A.:
On the Mechanism of Action of Chlorpromazine.
Science 130 (1959) 1191

(28) KLOHS,M.W., DRAPER,M.D., PETRACEK,F.J., GINZEL,K.H. and RÉ,O.N.:
Benzoxazocines: a New Chemical Class of Centrally Acting Skeletal Muscle Relaxants.
Drug Res. 22 (1972) 132

(29) KRAUSE,W.:
Synthese von Tropylestern für Untersuchungen zum Problem ihres Wirkungszentrums.
Dissertation, Kiel (1974)

(30) KUNEC-VAJIĆ,E.:
The Activation Actions of Acetylcholine and Pilocarpine on the Oxidation of Luminol.
Experientia 29 (1973) 1010

(31) LEVILLAIN,P., BERTUCAT,M. and PERROT,B.:
Relation entre la structure et l'absorption dans l'ultra-violet de benzo(f)-diazepines-1,4.
Eur.J.Med.Chem. 10 (1975) 433

(32) LOHMANN,W.:
Halogen-Substitution Effect on the Optical Bands of Uracil.
Z.Naturforsch. 29c (1974) 493

(33) MABREY,S. and KLOTZ,I.M.:
Conformation of Gonadotropin Releasing Hormone.
Biochem. 15 (1976) 234

(34) MAEDA,H.:
Chemical and Biological Characterization of Succinyl Neocarzinostatin.
J.Antibiot. 27 (1974) 303

(35) MASON,R.:
Electron Mobility in Biological Systems and its Relation to Carcinogenesis.
Nature 181 (1958) 820

(36) MOCHIZUKY,N., OKADA,S. and TAMEMASA,O.:
Interaction of 2-Hydroxyamino-1,4-naphthoquinone with Nucleic Acid and its Biological Actions.
Chem.Pharm.Bull. 23 (1975) 1077

(37) MOORE,S.:
Synthesis and Antitumor Activity of Actinomycin D Derivates.
J.Med.Chem. 18 (1975) 1098

(38) NAUTA,W.T. and HARMS,A.F.:
The Effects of Alkylsubstitution in Drugs.
J.Med.Pharm.Chem. 2 (1960) 57

(39) OESTERHELD,D.:
Bacteriorhodopsin als Beispiel einer lichtgetriebenen Photonenpumpe.
Angew.Chem. 88 (1976) 16

(40) OKANO,T., TAKENAKA,S.,HORIE,T. and KANO,T.:
Ultraviolet Hypochromism in the Interaction System of DNA and Carcinogenic 2-Anthramine and its Related Compounds.
Gann 65 (1974) 33

(41) PACHMANN,U., RIGLER,R.:
Quantum Yield of Acridines Interacting with DNA of Defined Sequence.
Exp.Cell.Res. 72 (1972) 602

(42) PASTHAK,M.A.:
The Biological Effect of UV Radiation.
Pergamon Press, London,Paris (1969)

(43) POPP,F.A.:
Biophotonen
Schriftenreihe Krebsgeschehen, Bd.6,
VfM, Heidelberg, 6 (1976)

(44) POPP,F.A.:
A very Significant Correlation between Carcinogenic Action of Polycylic Hydrocarbons and certain Properties of their Transition States in the Range of the Lowest Triplet State of the DNA.
Arch. Geschw.Forsch. 47 (1977) 97

(45) POPP,F.A. und SCHMIDT,H.-G.:
Persönliche Mitteilung

(48) REKKER,R.F., TIMMERMANN,H., HARMS,A.F. and NAUTA,W.T.:
The Antihistaminic and Anticholinergic Activities of Optically Active Diphenhydramine Derivates.
Drug Res. 5 (1972) 132

(49) RUTH,B. and POPP,F.A.:
Experimental Investigations on Ultraweak Photoemission from Biological Systems.
Z.Naturforsch. 31c (1976) 741

(50) SAWICKI,E.:
Photometric Organic Analysis
Wiley-Interscience, London, New York,Toronto (1970)

(51) SCHILD,H.O.:
pA, a New Scale for the Measurement of Drug Antagonism.
Brit.J.Pharmacol. 2 (1947) 189

(52) SIEK,T.J.:
Identification of Drug and Other Toxic Compounds from their Ultraviolet Spectra.
J.Forens.Scienc. 19 (1974) 193

(53) SUNDARALINGAM,M.:
Conformational Relationship between the O-C-C-N+ System of Phospholipids and Substrates of Muscarinic and Anticholinergic Systems.
Nature 217 (1968) 35

(54) SUNG,S.S.:
Electronic Ecitation States and Carcinogenicity in Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.
Ann.Soc.Sci.Brux. 89 (1975) 319

(55) SZMUSZKOVICZ,J. and GREIG,M.E.:
Hydrazides as Monoamineoxidase Inhibitors.
J.Med.Pharmac.Chem. 4 (1961) 259

(56) THER,L.:
Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung. Stuttgart (1964)

(57) WEISBLUM,B., DE HASETH,P.L.:
Thymidylate Rich Regions in DNA.
Proc.Nat.Acad.Sci (Washington) 69 (1972) 629

(58) WHITTAKER,V.P., DOWDALL,M.J. and BOYNE,A.F.:
The Storage and Release of Acetylcholine by Cholinergic Nerve Terminals: Recent Results with Nonmammalian Preparations.
Biochem.Soc.Symp. 36 (1972) 53 ref/49

(59) WILSON,W.D., GOUGH,A.N. and DOYLE,J.J.:
Coralyne. Interaction with DNA as a Possible Mechanism of Antileukemic Action.
J.Med.Chem. 19 (1976) 1261

(60) WILSON,W.D.,GRIER,D.,REIMER,R.,BAUMAN,J.D., PRESTON,J.F. and GABBAY,E.J.:
Structure-Activity Relationship of Daunorubicin and Its Peptide Derivates.
J.Med.Chem. 19 (1976) 381

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Freiburg i.Br. waren die Herren Professoren und Dozenten: Bernauer, Brauer Bresch, Blümle, Decker, Fischer, Fleckenstein, Hahn, Haller, Hammersen, Hassenstein, Hauser, Hefendehl, Holzer, Hummel, Jungermann, Lüttringhaus, Marquardt, Mohr, Pohl, Preuss, Prinzbach, Schneider, Schreiber, Sitte, Weisz, Wild.

Meine akademischen Lehrer in Marburg/Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten: Aurich, Berndt, Böhme, Bucholz, Busch, Daume, Dimmroth, Dittrich, Dombrowski, Ebel, Eschenbach, Exner, Follmann, Försterling, Friederich, Ganz, Graul, Hardewig, Hartke, Havemann, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hoffmann, Hort, Huch, Ipatschki, Jakob, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karl, Kindl, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Lauer, Mannheim, Maroske, Martini, Meyer, Neurath, Perst, Petry, Popp, Reichardt, Riecken, Rodek Schaumlöffel, Schiff, Schmitz-Moormann, Schreiber, Schweig, Solcher, Straub und Willenbockel.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

> Untersuchungen über eine Zuordnung von Elektronenanregungsspektren im ultravioletten Spektralbereich zur biologischen Aktivität bei Spasmolytica.

unter der Leitung von Herrn Dozent Dr.rer.nat.F.A.Popp und Herrn Prof. Dr.rer.nat. O.-E. Schultz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg/Lahn, den 15.5.1978

Lebenslauf

Ich wurde am 2. Juli 1948 in Alsfeld (Hessen) als Sohn des Apothekers Dr. Julius Pindur und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Matschak geboren. Nach Besuch des Albert Schweitzer-Gymnasiums in Alsfeld wechselte ich infolge eines Umzuges nach Baden-Württemberg auf das Gymnasium Ehingen in Ehingen (Donau) über. Dort bestand ich am 6.9.1966 die Reifeprüfung. Nach Absolvieren meiner Tätigkeit als Apotheken praktikant in der Stadt-Apotheke in Schelkingen begann ich im Oktober 1968 an der Universität in Freiburg i.Br. mit dem Studium der Pharmazie, Wirtschaftswissenschaften und Humanmedizin. Am 16.9.1971 legte ich die pharmazeutische Staatsprüfung, am 8.12.1972 die Zwischenprüfung für Diplomvolkswirte und am 31.3.1973 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1973 wechselte ich zur Universität in Marburg (Lahn) über, wo ich das Studium der Chemie begann sowie das der Humanmedizin fortsetzte. Am 3.8.1976 bestand ich die Ärztliche Staatsprüfung, am 23.8.1977 die Abschlussprüfung für Diplomchemiker. In der Zeit vom 1.2.1977 bis zum 31.1.1978 absolvierte ich meine Medizinal-Assistententätigkeit an den Universitätskliniken in Marburg (Lahn) und Ulm (Donau). In dieser Zeit begann ich unter Anleitung von Dozent Dr. F.A. Popp, Marburg (Lahn) sowie Prof. Dr. O.-E. Schultz, Kiel mit der vorliegenden Doktorarbeit.
Zur Zeit bin ich nach Verleihung der Approbation als Arzt am 8.2.1978 im Department Innere Medizin der Universität Ulm in Ulm (Donau) tätig.

Marburg/L , den 15.5.1978